



Formation de composés polycycliques par activation de doubles liaisons : approche catalytique intra et intermoléculaire de réactions de type Friedel-Crafts : applications au domaine des arômes et parfums

Bastien Cacciuttolo

► To cite this version:

Bastien Cacciuttolo. Formation de composés polycycliques par activation de doubles liaisons : approche catalytique intra et intermoléculaire de réactions de type Friedel-Crafts : applications au domaine des arômes et parfums. Autre. Université Nice Sophia Antipolis, 2013. Français. NNT : 2013NICE4009 . tel-00833191

HAL Id: tel-00833191

<https://theses.hal.science/tel-00833191>

Submitted on 12 Jun 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
UFR SCIENCES

Ecole Doctorale Sciences Fondamentales et Appliquées
INSTITUT DE CHIMIE DE NICE

THESE

Présentée pour obtenir le titre de

Docteur en Sciences
De l'Université Nice-Sophia Antipolis

Discipline : Chimie

par

Bastien CACCIUTTOLO

Formation de composés polycycliques par activation de doubles liaisons : approche catalytique intra- et intermoléculaire de réactions de type Friedel-Crafts. Applications au domaine des arômes et parfums.

Soutenue le 14 février 2013 devant un jury composé de :

Véronique MICHELET

Directrice de Recherche CNRS – Rapporteur
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, UMR 7223, Paris, France

Gérard BUONO

Professeur – Rapporteur
AMU iSm2, Université d'Aix Marseille, Marseille, France

Jacques MADDALUNO

Directeur de Recherche CNRS – Examineur
Laboratoire des Fonctions Azotées et Oxygénées Complexes, UMR 6014, Rouen, France

Daniel JOULAIN

Docteur – Examineur
SCBZ Conseil, Grasse, France

Sophie POULAIN-MARTINI

Maître de Conférences – Co-encadrante
Institut de Chimie de Nice, UMR 7272, Nice, France

Elisabet DUÑACH

Directrice de Recherche CNRS – Directrice de thèse
Institut de Chimie de Nice, UMR 7272, Nice, France

"La science a-t-elle promis le bonheur ? Je ne le crois pas. Elle a promis la vérité, et la question est de savoir si l'on fera jamais du bonheur avec de la vérité."

Emile Zola (1840 – 1902)

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier tout particulièrement ma directrice de thèse, le Dr. Elisabet Duñach, pour m'avoir accueilli au sein de l'Institut de Chimie de Nice et l'équipe Arômes Parfums Synthèse et Modélisation. Je lui suis reconnaissant pour tout le temps consacré au développement de ce projet, pour m'avoir guidé, conseillé tout en me laissant une grande liberté, ce qui a fortement contribué à mon apprentissage du métier de chercheur.

Je remercie également mes deux co-encadrants, le Dr. Sophie Poulain-Martini et le Dr. Gilles Lemièrre pour leur soutien permanent, leurs conseils pointilleux et rigoureux aussi bien dans le domaine de la recherche que de l'enseignement. Leurs connaissances et leurs expériences ont été autant d'atouts indispensables pour mener à bien ce travail.

Je voudrais remercier spécifiquement la D.R. Véronique Michelet et le Pr. Gérard Bueno pour m'avoir accordé de votre temps pour juger cet ouvrage en tant que rapporteur et membre du jury. C'est pour moi un honneur qu'ils aient accepté cette tâche.

Je tenais à remercier les autres permanents du laboratoire que j'ai pu côtoyer tout au long de ces années, et plus particulièrement Sandra pour ces innombrables pauses thé de 17 h, Jean-Jacques, Mohammed et Nicolas pour leur sympathie et nombreux conseils.

Je tiens aussi à remercier d'autres membres de l'institut, Hamina, Dominique, Jean-Pierre, Lionel, Christelle, Catherine et Fabien avec qui j'ai eu l'occasion de travailler et partager de nombreuses discussions.

Je souhaitais aussi porter une attention particulière à mes prédécesseurs qui sont passés par les mêmes épreuves, Julien, Agnès et Pascale qui m'ont parfaitement intégré dans cette équipe, mais aussi les anciens membres de ma « second team », Céline et Rémi.

Mais c'est sans oublier les plus jeunes ou arrivés récemment, Audrey, Julie, Claudio, Sophie, Vincent, Pierre, Ilhem, Amélie et Amandine dans notre équipe, Florence, Claire, Connie, Julien et sans doute beaucoup d'autres que j'oublie au sein de l'Institut.

Je voudrais avoir une pensée toute particulière pour des personnes avec qui j'ai partagé bien plus que des heures au sein du laboratoire. Ma petite « Mimie » pour toute ta gentillesse et ton cœur énorme. Ma petite « Em B » pour son soutien, nos innombrables discussions et nos parties de squash. Lise pour m'avoir supporté de nombreuses fois dans mes bons mais aussi mauvais moments lors de mes visites à mon ancien étage. JP et Bruno, merci pour votre présence, nos soirées pizza et plage qui m'ont permis de me couper du monde du laboratoire. Et ma petite « Cafrine » vraiment un énorme merci pour tout ce que tu as pu m'apporter, merci mille fois.

Je tiens à exprimer tout mon amour et ma reconnaissance à ma famille qui m'a soutenu durant toutes ces années, qui a crû en moi et qui m'a permis d'arriver là où je suis aujourd'hui, merci.

Ma dernière pensée va droit au cœur de l'être avec qui je partage ma vie, mes pensées et à qui j'ai confié tout mon amour. Merci de m'avoir supporté pendant ces 3 années, de ta patience, de ton soutien dans tous les moments pour ma passion de la recherche. Je t'aime tout simplement ...

Table des matières

Remerciements	5
Introduction générale.....	11
I. Formation de composés polycycliques par activation d'oléfines et cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts	15
I.1. Introduction	15
I.2. Partie bibliographique.....	18
I.2.1. Cyclisations par des acides de Brönsted.....	18
I.2.2. Hydroarylation d'oléfines par des acides de Lewis.....	24
I.2.3. Catalyse organométallique	30
I.2.4. Autres méthodologies	31
I.3. Résultats et discussions	33
I.3.1. Etude préliminaire	33
I.3.2. Alkylation de Friedel-Crafts : extension de la methode.....	44
I.3.3. Développement de réactions tandem et cascade.....	57
I.3.4. Aspects mécanistiques	63
I.4. Conclusion	78
II. Formation de composés polycycliques par activation d'allènes et cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts	79
II.1. Introduction	79
II.2. Partie bibliographique.....	81
II.3. Résultats et discussions	85
II.3.1. Synthèse des allènes de départ.....	85
II.3.2. Optimisation de la cyclisation de 1b.....	86
II.3.3. Extension de la méthode.....	87
II.4. Conclusions.....	98
III. Formation de composés polycycliques par activation de diènes-1,3 et réactions tandem d'allylation-cyclisation intramoléculaire.....	100
III.1. Introduction	100
III.2. Partie bibliographique : allylation - cyclisation de type Friedel-Crafts	101
III.2.1. Allylation de type Friedel-Crafts de composés possédant un groupement partant	101
III.2.2. Allylation de type Friedel-Crafts à partir de composés 1,3-diéniques	102
III.2.3. Réaction tandem allylation-cyclisation intramoléculaire	104

<i>Chapitre 3</i> Formation de composés polycycliques par activation de diènes-1,3 et réaction tandem allylation-cyclisation intramoléculaire	191
<i>Chapitre 4</i> Application dans le domaine des arômes et parfums	196
Références	203
Résumé - Abstract	218

Introduction générale

Un des objectifs des chimistes est le développement et l'amélioration des méthodes et voies de synthèse ainsi que la compréhension des différents phénomènes chimiques afin d'atteindre des structures cibles d'intérêt.

Nous nous sommes intéressés aux composés polycycliques contenant un cycle aromatique. Cette classe constitue une famille importante de molécules aux propriétés multiples. La diversité des squelettes accessibles, selon la taille des cycles accolés à la partie aromatique, permet d'atteindre de vastes domaines d'applications (Figure 1).

On peut noter par exemple le Célestolide possédant une structure de type indane utilisée pour ses propriétés olfactives.¹ Le Lasofoxifène et la Podophyllotoxine sont utilisés dans le domaine pharmaceutique respectivement pour le traitement de l'ostéoporose et du cancer et possèdent un squelette tétraline.² Dans le domaine de l'agrochimie, la *trans*-1-[2-[4-[6,7,8,9-tétrahydro-2-méthoxy-6-(phénylméthyl)-5*H*-benzocyclo-heptèn-5-yl]phénoxy]éthyl]pyrrolidine possède une structure de type benzosubérane et des propriétés insecticides.³

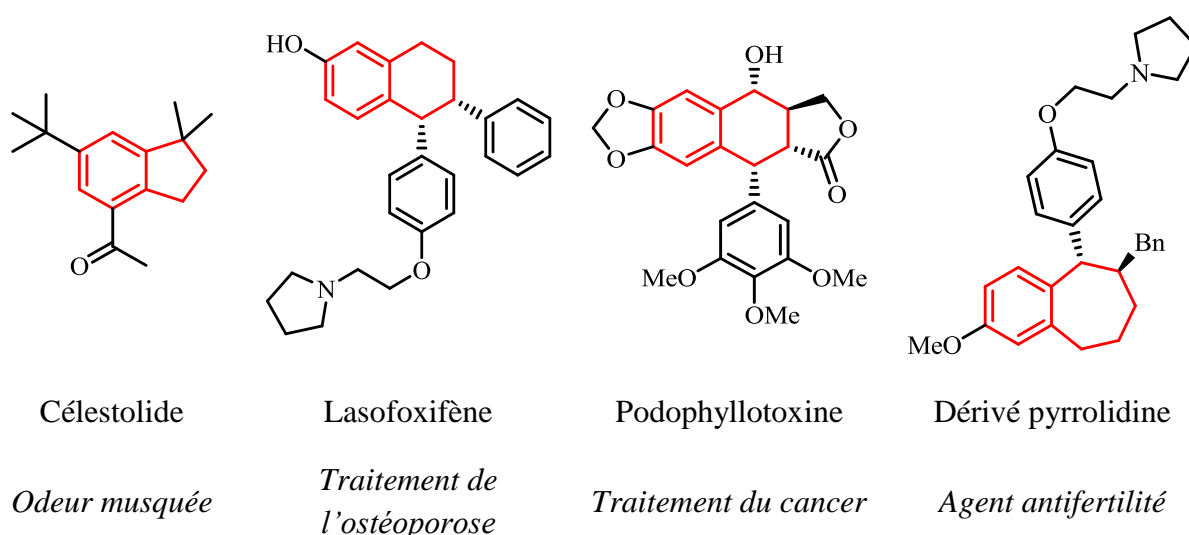


Figure 1 : Exemples de structures polycycliques aromatiques possédant des propriétés intéressantes

Ces structures de type indane, tétraline et benzosubérane sont des blocs de construction de choix en chimie organique et constituent un challenge permanent afin d'obtenir des méthodes de synthèse de ces composés toujours plus efficaces, avec des positions de substituants contrôlées.

Ces vingt dernières années, de nouveaux concepts apportés par la notion de « chimie verte » ont pris une place prépondérante en chimie organique.⁴ Basés sur douze principes décrits par les américains P.T. Anastas et J.C. Warner,⁵ puis repris par l'ensemble de la communauté scientifique, ces concepts apportent une véritable valeur ajoutée lors du

développement de méthodologies de synthèse. Bien que difficilement tous applicables dans des exemples précis, l'objectif est de répondre au maximum à l'ensemble des points abordés.

Afin de nous orienter vers une chimie plus respectueuse de l'environnement, nous nous sommes particulièrement intéressés au concept d'économie d'atomes décrit par Trost⁶ et constituant le deuxième principe de la « chimie verte ». Notre objectif tout au long de ces travaux de thèse sera de développer des méthodologies de synthèse à économie d'atomes maximale afin de supprimer potentiellement les sous-produits réactionnels (1^{er} principe).

Dans le cadre de la formation de composés polycycliques possédant un cycle aromatique, la réaction de Friedel-Crafts est une réaction de choix. Elle a été découverte au milieu du XIX^{ème} siècle et a été effectuée pour la première fois en 1877 puis présentée à l'Académie des Sciences de Paris par Charles Friedel et James Crafts.⁷ Son principe est une substitution électrophile aromatique et sa première variante fut la condensation d'un composé halogéné sur un dérivé aromatique en présence d'un catalyseur, historiquement le chlorure d'aluminium AlCl_3 (Figure 2).⁷

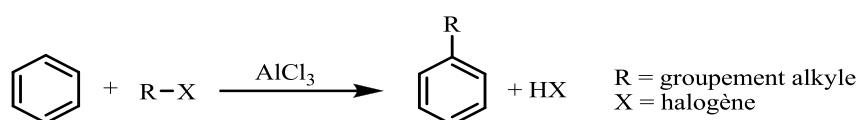


Figure 2 : Réaction de Friedel-Crafts à ses origines

Cette réaction permet la formation de liaisons carbone-carbone à partir de composés aromatiques et a ainsi donné l'opportunité d'une fonctionnalisation aisée de ce type de composés. La formation de polycycles par cette réaction a donc été envisagée dans cette étude. Afin de respecter l'objectif d'économie d'atomes, l'activation d'une double liaison ou de systèmes similaires sans groupement partant passe par la formation d'un carbone électrophile et permet d'envisager des réactions de fermeture de cycle pour former des systèmes bicycliques (Figure 3).

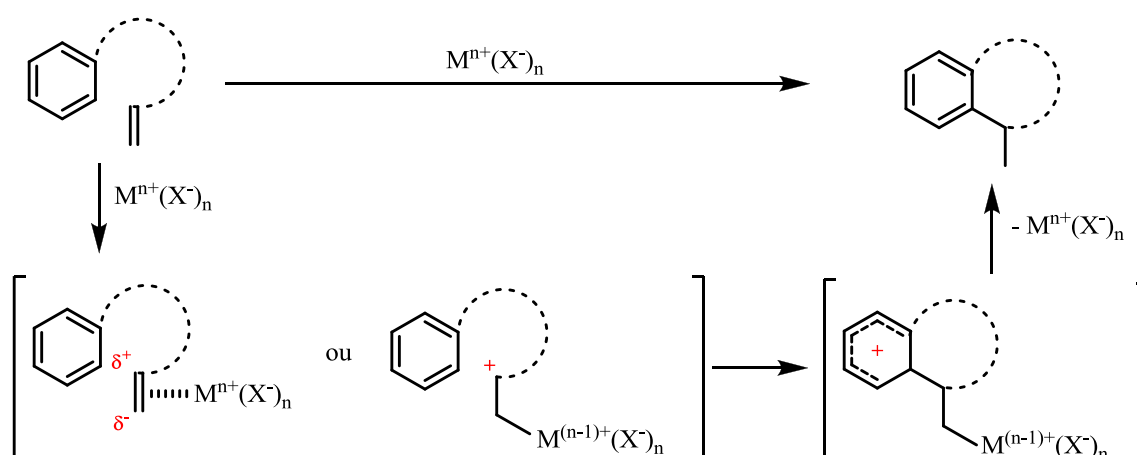


Figure 3 : Formation de composés bicycliques par activation d'oléfines

La catalyse est tout naturellement une réponse de choix afin de permettre ce type d'activation. Les acides de Lewis classiques tel que l'éthérate de trifluorure de bore, le

trichlorure d'aluminium ou encore le tétrachlorure d'étain ont été utilisés comme promoteurs dans les réactions de Friedel-Crafts. Cependant, ils sont souvent largement employés en quantité sur-stoechiométrique.⁸

Depuis le début des années 1990, une nouvelle classe de catalyseurs s'est largement répandue : les « superacides » de Lewis. Cette notion de superacidité a été introduite pour la première fois en 1927 par le chimiste américain Conant.⁹ Par analogie avec les « superacides » au sens de Brönsted qui sont, selon la définition de Gillespie,¹⁰ des acides dont le pKa est inférieur à celui de l'acide sulfurique pur, un « superacide » de Lewis peut-être considéré comme une entité métallique dérivée d'un « superacide » protique. Parmi ceux-ci, deux familles de ces « superacides » de Lewis nous ont intéressés : les triflates (trifluorométhanesulfonates) et les triflimidures (bis(trifluorométhanesulfonyl)imides) métalliques (Figure 4).

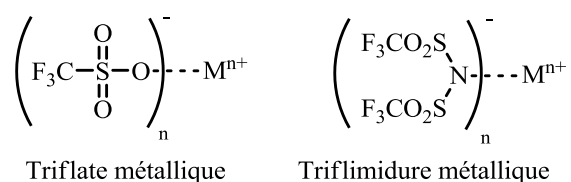


Figure 4 : Représentation des triflates et triflimidures métalliques

Le rôle attendu des acides de Lewis comme catalyseurs est d'abaisser l'énergie d'activation des réactions, augmenter leurs vitesses, améliorer les sélectivités et proposer des conditions de réaction plus douces. Les triflates et les triflimidures métalliques peuvent participer à ces divers aspects. Les groupements triflates (⁻OTf) et triflimidures (⁻NTf₂) ont un pouvoir électroattracteur fort et la réactivité des anions correspondants est faible ; ils n'agissent pas comme nucléophiles (contrairement aux ions chlorures, par exemple) dans des réactions secondaires. Grâce à leur forte activité, ces catalyseurs peuvent être utilisés en faible quantité, limitant ainsi leur impact sur l'environnement, ce qui s'ajoute à leurs capacités à pouvoir être recyclés et réutilisés sans perte d'activité.¹¹ De plus, ils ont montré leur efficacité dans une large gamme de réactions.¹¹

Notre laboratoire possède une expertise dans la synthèse et l'utilisation des triflates et triflimidures métalliques.¹² Notre objectif a donc été la mise au point de nouvelles méthodologies de synthèses catalytiques à partir de ces superacides de Lewis pour l'activation d'oléfines, d'allènes, diènes-1,3 et leur couplage inter- et/ou intramoléculaire avec des motifs aromatiques.

Nous avons souhaité traiter les deux approches intra- et intermoléculaires pour la formation de systèmes polycycliques dans le cadre de réactions à économie d'atome maximale. Deux aspects primordiaux viendront se greffer à cette étude avec l'étude du mécanisme réactionnel mais aussi avec l'application de ces méthodes dans le domaine des arômes et parfums.

I. Formation de composés polycycliques par activation d'oléfines et cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts

I.1. Introduction

Le développement de méthodologies de synthèse sans cesse plus performantes et plus respectueuses de l'environnement est un enjeu majeur de la chimie moderne. Une catégorie de réactions particulièrement intéressante et répondant en partie aux critères fondamentaux de la chimie verte concerne les réactions de cycloisomérisation.¹³ Lloyd-Jones donne une définition précise de ce terme.¹⁴ « C'est une réaction dans laquelle une chaîne hydrocarbonée, avec ou sans hétéroatome et insaturée sur au moins une position, est isomérisée avec perte concomitante d'une ou plusieurs insaturations, sans perte ou gain d'atomes et avec la formation d'un ou plusieurs cycles ». La cycloisomérisation conduit à de nouveaux cycles dont le positionnement des atomes reste inchangé. « Elle est donc à distinguer du réarrangement d'atomes qui conduit à des cycloisomères dans lesquels au moins un atome a changé de place suite à un ou plusieurs clivages » (Figure 5).

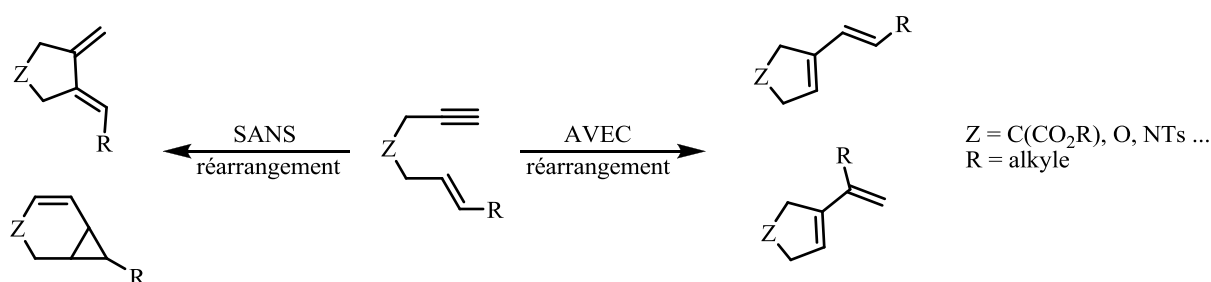


Figure 5 : Cycloisomérisations d'un enyne-1,6 sans réarrangement vs cycloisomères avec réarrangement

On est donc dans des situations avec 100% d'économie d'atomes. La cycloisomérisation est utilisée dans des étapes de synthèse de nombreux produits naturels possédant des structures complexes, pouvant inclure des aspects de chiralité (Figure 6).¹⁵

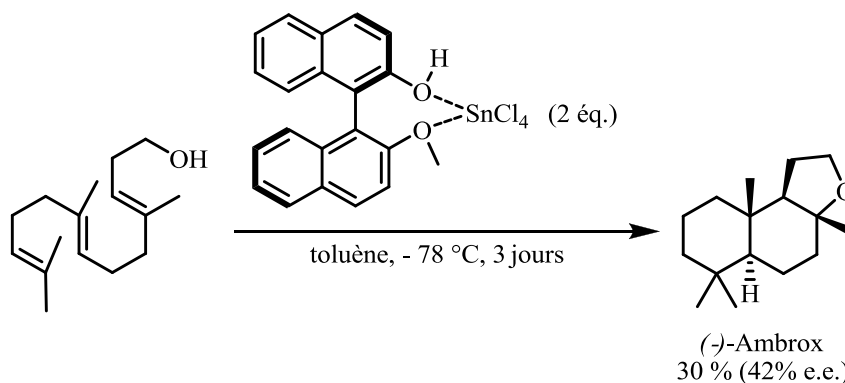


Figure 6 : Synthèse de l'(-)-Ambrox par réaction de cycloisomérisation

Lors de sa thèse au sein du laboratoire, Fanny Grau a étudié un nouveau type de réaction de cycloisomérisation à partir de diènes-1,6 (Figure 7).¹⁶ Cette réaction est catalysée par le triflimidure d'étain (IV) à 5 mol% et a abouti à la formation de cycles à 6 chaînons avec de bons rendements.

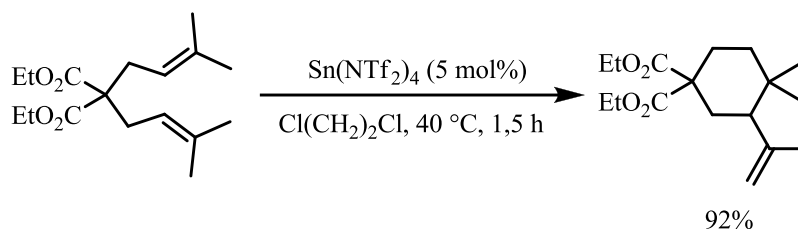


Figure 7 : Cycloisomérisation de diènes-1,6

Lors de ces travaux, il a été mis en évidence la possibilité d'effectuer des réactions de cycloisomérisation de type Friedel-Crafts de manière efficace (Figure 8).

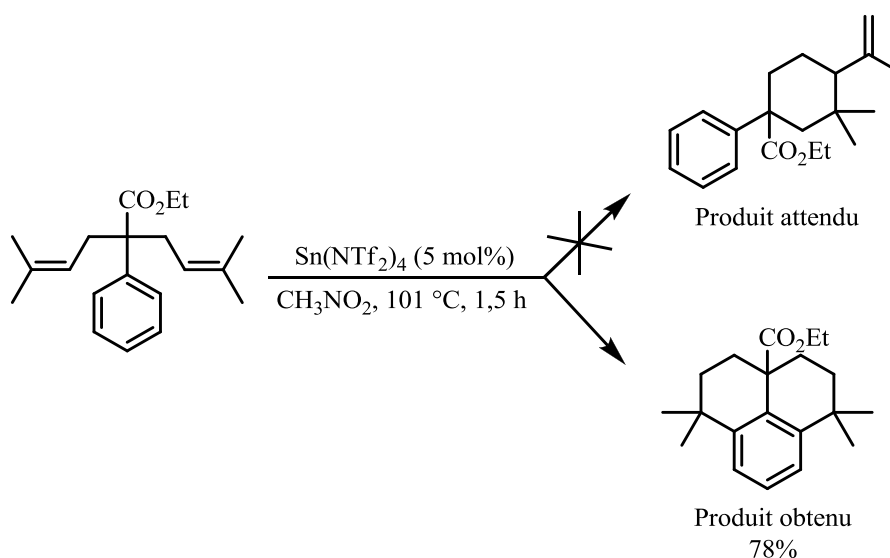


Figure 8 : Réaction de cycloisomérisation de type Friedel-Crafts catalysée par le triflimidure d'étain (IV)

Au lieu d'observer la réaction de cycloisomérisation attendue entre les deux oléfines, on observe une réaction type Friedel-Crafts de chacune des doubles liaisons sur le composé aromatique. Il est alors apparu la possibilité de développer une méthodologie de synthèse spécifique aux composés aromatiques. L'intérêt de ces travaux de thèse est donc le développement d'une méthode catalytique pouvant donner accès, de manière directe, aux squelettes type indane, tétraline et benzosubérane (Figure 9).

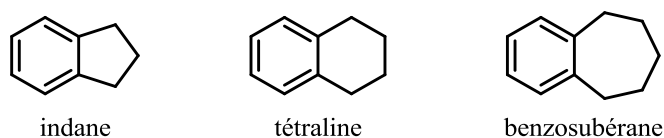


Figure 9 : Structures de l'indane, de la tétraline et du benzosubérane

La formation de ces composés peut être envisagée à l'aide de nombreuses autres méthodes de synthèse : oléfines activées par des groupements partants,¹⁷ systèmes diéniques,¹⁸ réaction de type Michael et Nazarov¹⁹, catalyse organométallique type Negishi, Sonogashira, Suzuki et Heck.²⁰ Cependant, nous nous intéresserons au cours de ce chapitre uniquement à l'activation d'une oléfine non activée pour des réactions d'hydroarylation.

I.2. Partie bibliographique

Dans le cadre des réactions intramoléculaires entre un dérivé aromatique et une double liaison non activée, nous nous intéresserons à trois domaines spécifiques de la littérature que sont la catalyse par des acides de Brönsted, la catalyse par des acides de Lewis et à la catalyse organométallique.

I.2.1. Cyclisations par des acides de Brönsted

I.2.1.1. Acides protiques comme promoteurs en quantité sur-stoechiométrique

I.2.1.1.1. Réaction en phase homogène

Un des premiers exemples de cyclisation intramoléculaire d'un dérivé aromatique portant un substituant de type oléfine, catalysée par un acide de Brönsted, est la cyclisation du 2,2-diphénylpent-4-ènenitrile avec la formation du cycle à 5 chaînons en présence d'acide sulfurique concentré à reflux.²¹ On peut noter le très faible rendement obtenu, ainsi que l'utilisation du promoteur acide de Brönsted comme solvant (Figure 10).

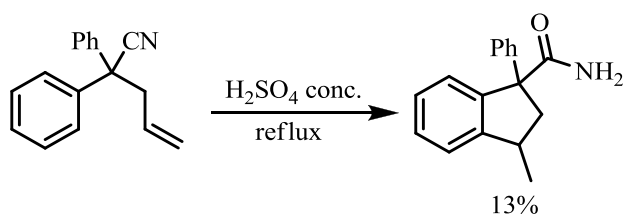


Figure 10 : Cyclisation intramoléculaire du 2,2-diphénylpent-4-ènenitrile en présence de H₂SO₄ concentré

Le même acide est utilisé dans d'autres applications comme la synthèse de composés possédant des odeurs musquées²² ou encore la cyclisation du 9-(1-méthylprop-2-ènyl)anthracène,²³ où on note la formation d'un cycle à 5 chaînons avec un rendement de 28% sous la forme d'un unique diastéréoisomère *trans* (Figure 11).

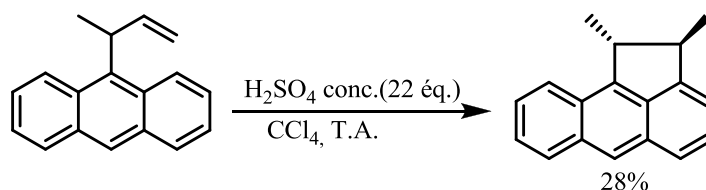


Figure 11 : Cyclisation intramoléculaire diastéréosélective en présence de H₂SO₄ concentré

En présence d'un large excès d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante, le motif prényle permet d'effectuer une cyclisation à 6 chaînons avec des rendements moyens (Figure 12).²⁴ A noter que seule l'activation du cycle aromatique par un groupement méthoxy permet d'obtenir des rendements au dessus de 50%.

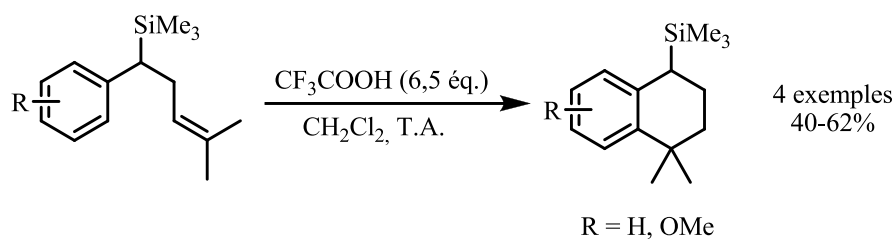


Figure 12 : Cyclisation intramoléculaire en présence d'acide trifluoroacétique

Il est intéressant de noter la description d'une réaction en cascade à partir du motif géranyle avec la formation d'un unique diastéréoisomère.²⁴ Le groupement triméthylsilyl inhibe la réaction et conduit à des rendements faibles.

L'association de deux acides de Brönsted, acide formique/acide perchlorique, toujours en quantité sur-stoechiométrique, permet d'obtenir le composé cyclisé à 6 chaînons de façon quantitative uniquement lorsque le cycle aromatique est activé (Figure 13).²⁵

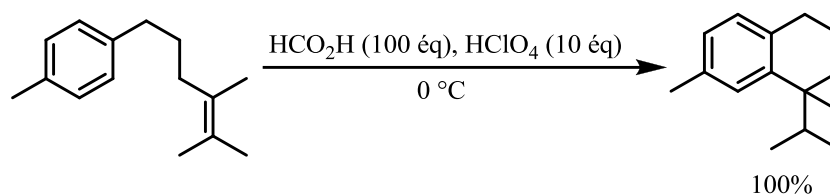


Figure 13 : Cyclisation intramoléculaire en présence de HCO₂H/HClO₄

L'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) utilisé en quantité sur-stoechiométrique à chaud, permet d'obtenir de bons rendements en produit cyclisé avec des composés aromatiques activés (Figure 14).²⁶

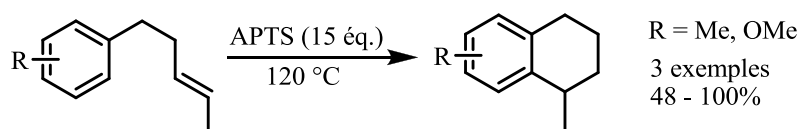


Figure 14 : Cyclisation intramoléculaire en présence d'APTS

Un brevet pour des applications en parfumerie décrit la préparation de dérivés tétralines avec l'utilisation d'acide 2-naphthalènesulfonique à haute température.²⁷ Un excellent rendement de 98% est obtenu avec une sélectivité de 74% pour le produit *trans* (Figure 15).

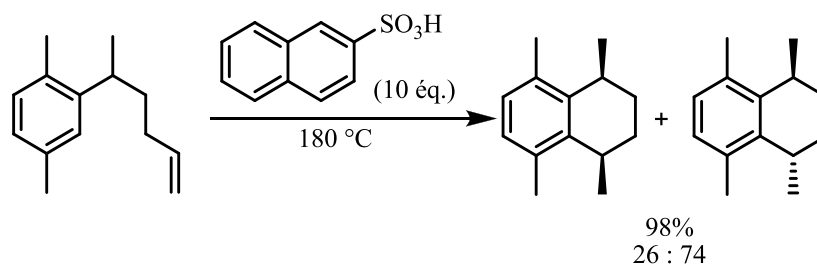


Figure 15 : Cyclisation intramoléculaire en présence d'acide 2-naphthalènesulfonique

La synthèse d'un composé spiranique à l'aide d'acide phosphorique a été décrite, mais le rendement obtenu est uniquement de 31% (Figure 16).²⁸

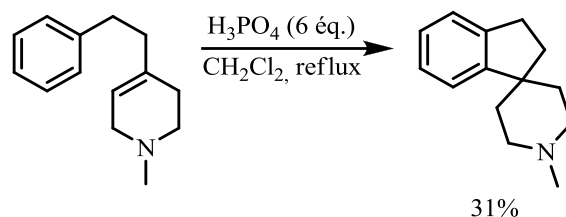


Figure 16 : Synthèse d'intermédiaire de type spiranique en présence de H_3PO_4

L'acide méthanesulfonique a aussi été testé.^{29,30} Cinquante équivalents d'acide en présence de dérivés aromatiques activés permettent d'obtenir le produit attendu, dont le rendement n'excède pas 52% (Figure 17).²⁹

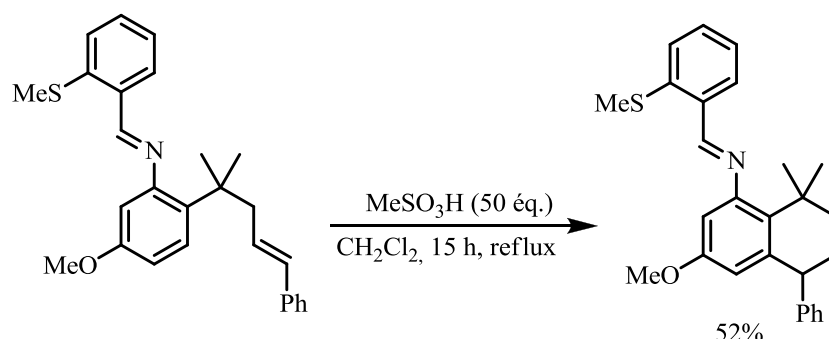


Figure 17 : Cyclisation intramoléculaire en présence d'acide méthanesulfonique

L'acide formique en fort excès dans le cas d'un dérivé phénolique permet d'obtenir le composé cyclisé à 5 chaînons. On constate que quelque soit la position de la double liaison dans les deux produits de départ, la réaction est efficace et donne accès à un unique composé (Figure 18).³¹

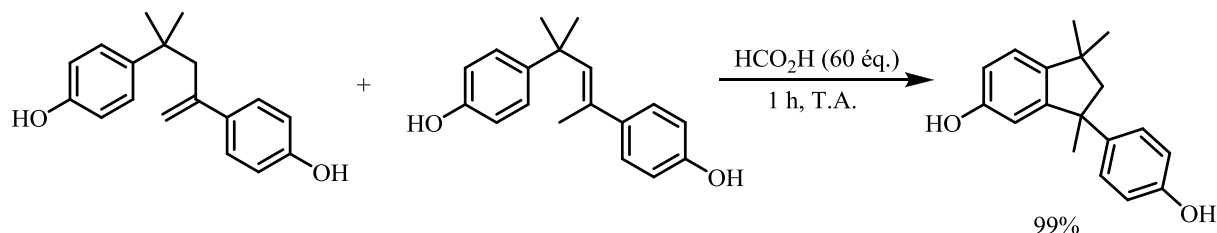


Figure 18 : Cyclisation intramoléculaire en présence d'acide formique

1.2.1.1.2. Réactions en phase hétérogène

La préparation de structures de type tétraline a été largement étudiée. En effet, ce sont les précurseurs des acides naphthalènes dicarboxyliques, monomères utilisés dans le domaine des polymères.³² Divers brevets, mettant en avant l'utilisation de nouveaux promoteurs hétérogènes, ont été déposés dans les années 1990, pour la formation de tétralines substituées par des groupements méthyles.

La première méthode concerne l'utilisation de zéolites, minéraux microporeux et matériaux possédant une acidité au sens de Brönsted.^{32a} Accompagnée d'un chauffage important, elle permet de convertir efficacement le 1-méthyl-2-(pent-3-ényl)benzène en 1,5-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphthène avec un rendement de 92% (Figure 19).

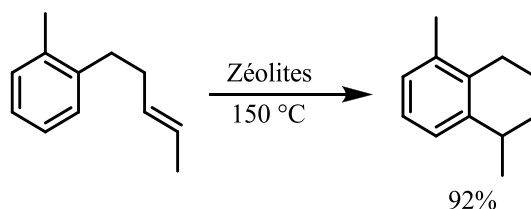


Figure 19 : Cyclisation intramoléculaire en présence de zéolites

A noter que dans d'autres procédés, des résultats similaires ont été obtenus en présence de zéolites sous haute pression à des températures comprises entre 200 et 400 °C.^{32b}

D'autres exemples de catalyse hétérogène, mettant en avant la capacité à recycler le catalyseur ont été développés. La Modernite, zéolite spécifique, a été utilisée dans un brevet avec succès sans en préciser les rendements.^{32c}

Les argiles constituent la deuxième grande classe de catalyseurs hétérogènes de type acide de Brönsted. Constituées de couches de silice et d'alumine, elles permettent d'obtenir les produits cyclisés avec de bons rendements avec ou sans solvant, avec des temps de réaction souvent longs (Figure 20).³³

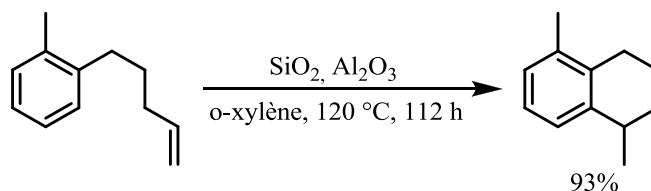


Figure 20 : Cyclisations intramoléculaires en présence d'argile

1.2.1.1.3. Utilisation de superacides de Brönsted – Vers des conditions catalytiques

Les progrès dans le domaine de la catalyse au sens de Brönsted ont vu l'émergence de nouvelles entités acides plus puissantes que l'acide sulfurique pur.⁹

L'acide fluoroantimonique HSbF₆, l'acide magique SbF₅ + HFSO₃ ou encore l'acide carborane H(CHB₁₁Cl₁₁) font partie des espèces classées comme superacides de Brönsted. Le pK_a de ces entités ne pouvant pas être déterminé dans l'eau à cause de l'effet nivelant de cette dernière, une multitude de méthodes ont été développées afin de déterminer leur acidité : spectroscopie de résonance ionique cyclotronique en phase gazeuse (ICR),³⁴ résonance magnétique nucléaire (RMN),³⁵ conductimétrie.³⁶

L'acide magique dont le pKa est évalué à - 20 possède la capacité de protoner les alcanes, pourtant famille de composés réputée inactive (Figure 21).³⁷

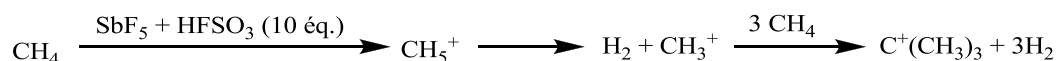
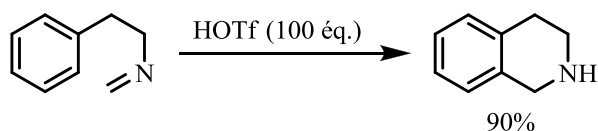


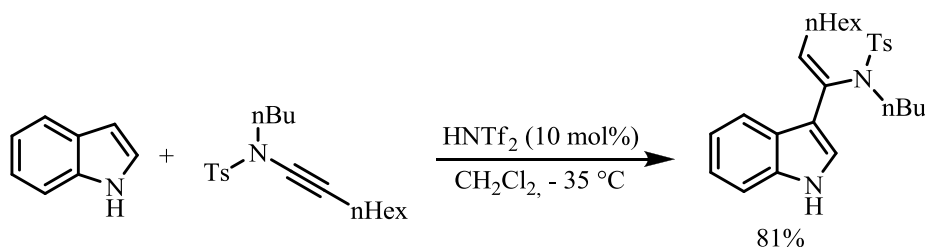
Figure 21 : Protonation des alcanes par l'acide magique, un superacide de Brönsted

L'acide trifluorométhanesulfonique $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ou HOTf ou encore l'acide bis(trifluorométhane)sulfonimide $\text{HN}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ ou HNTf₂ sont classés dans la catégorie des superacides. La présence de groupements fortement électroattracteurs, avec la présence de groupement CF_3 et d'oxygène, rendant l'hydrogène extrêmement labile combiné à la stabilisation importante des bases conjuguées (TfO^- et Tf_2N^-), permet d'expliquer l'extrême acidité de ces espèces et leur utilisation comme promoteurs et surtout comme catalyseurs dans de nombreuses réactions (Figure 22).³⁸

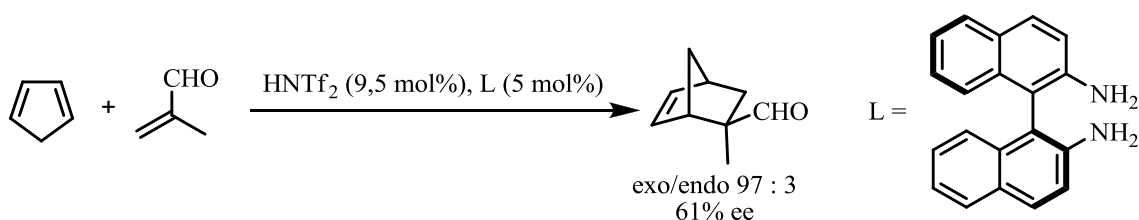
Réaction de Pictet-Spengler^{38a}



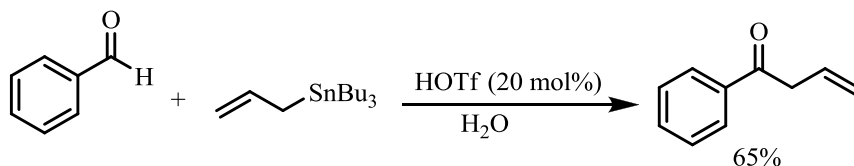
Réaction de Friedel-Crafts^{38g}



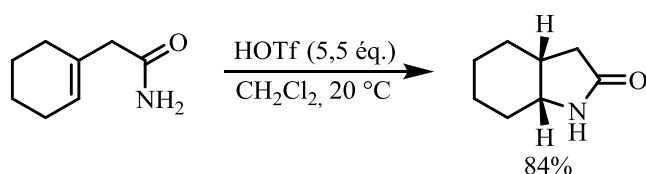
Réaction de Diels-Alder^{38e}



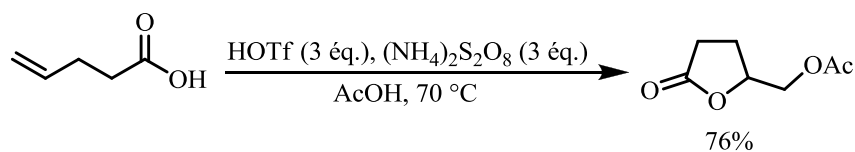
Réaction d'allylation^{38c}



Réaction de δ -lactimisation^{38d}



Réaction de lactonisation oxydante^{38f}



Réaction d'aldolisation de Mukaiyama^{38b}

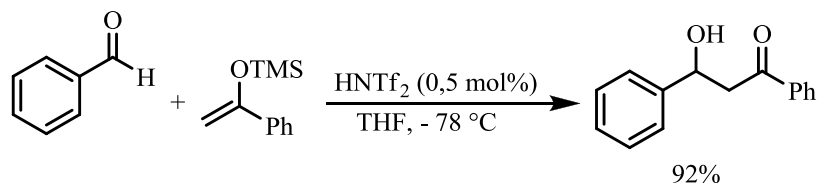


Figure 22 : Utilisation de HOTf et HNTf₂ en synthèse organique

Les superacides de Brønsted ont aussi été testés dans le cadre des réactions d'hydroarylation. Le premier exemple a été décrit en 1993, avec une efficacité modérée (Figure 23).³⁹ L'avantage de l'acide triflique est l'utilisation pour la première fois d'une quantité catalytique dans une réaction de type Friedel-Crafts.

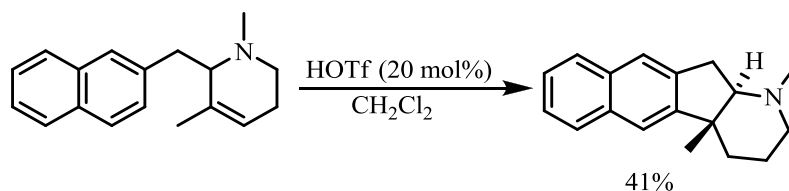


Figure 23 : Cyclisation intramoléculaire catalysée par l'acide triflique

En présence de structures multifonctionnelles et avec un équivalent de HOTf, le rendement obtenu en produit de cyclisation peut être élevé (Figure 24).⁴⁰

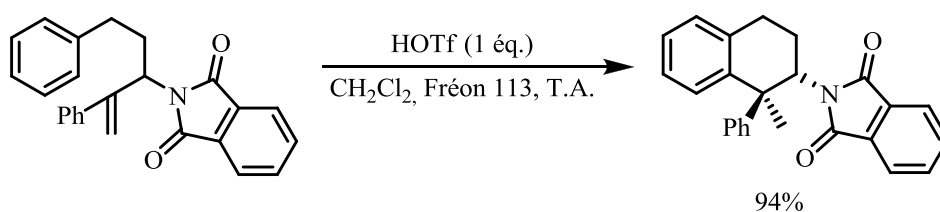


Figure 24 : Cyclisation intramoléculaire d'une structure polyfonctionnalisée en présence de HOTf

Malgré l'efficacité de l'acide triflique dans certains cas, certaines réactions peuvent conduire à une baisse conséquente du rendement ceci même lors de l'utilisation de 30 équivalents d'acide, en raison des problèmes de polymérisation (Figure 25).⁴¹

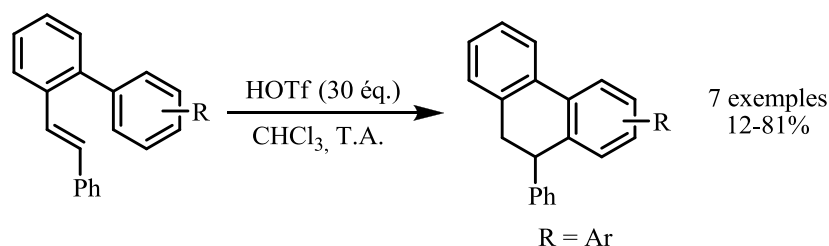


Figure 25 : Utilisation d'acide triflique en exc\u00e8s

Une \u00e9tude sur la cyclisation de la (*E*)-3-(2-\u00e9thyl-4-ph\u00e9nylbut-1-\u00e9nyl)oxazolidin-2-one a montr\u00e9 une diff\u00e9rence de r\u00e9activit\u00e9 entre le triflate de trim\u00e9thylsilyle (TMSOTf) et l'acide triflique.⁴² Bien que la publication montre que le TMSOTf puisse g\u00e9n\u00e9rer de l'acide triflique, il est n\u00e9cessaire d'en utiliser au moins 50 mol% afin d'effectuer la r\u00e9action avec un rendement de 50%. Or l'utilisation de 5 mol% de HOTf permet d'obtenir le produit attendu avec un meilleur rendement de 86% (Figure 26).⁴²

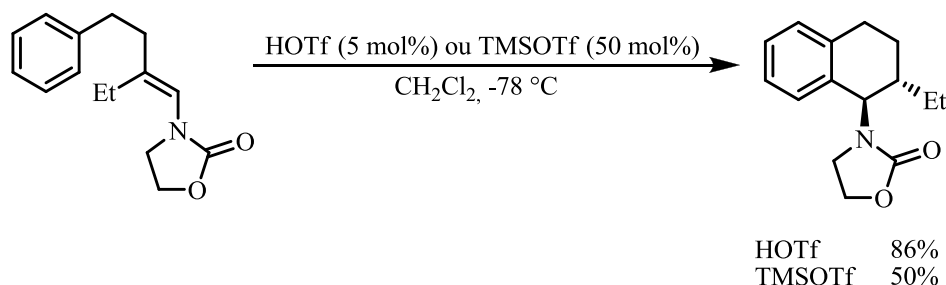


Figure 26 : Comparaison de r\u00e9activit\u00e9 entre HOTf et TMSOTf

I.2.2. Hydroarylation d'ol\u00e9fines par des acides de Lewis

L'emploi d'acides de Br\u00f4nsted est g\u00e9n\u00e9ralement concurrenc\u00e9 par un second type de catalyse, la catalyse par des acides de Lewis. Alors que l'ol\u00e9fine est g\u00e9n\u00e9ralement activ\u00e9e par protonation dans le cas des acides de Br\u00f4nsted, l'activation de la double liaison s'effectue par la cr\u00e9ation d'une interaction entre l'orbitale vacante du centre m\u00e9tallique de l'acide de Lewis et l'orbitale π de la double liaison. Ceci engendre une polarisation de cette derni\u00e8re suivie de la r\u00e9action classique de substitution \u00e9lectrophile aromatique (Figure 3, page 10).

Un premier exemple de r\u00e9action d'hydroarylation d'ol\u00e9fine intramol\u00e9culaire rencontr\u00e9 dans la litt\u00e9rature est l'utilisation d'un m\u00e9lange de trichlorure d'aluminium et de chlorure de sodium fondu.⁴³ Le ph\u00e9nom\u00e8ne qui se produit n'est pas uniquement l'activation de la double liaison, mais l'isom\u00e9risation de l'ol\u00e9fine pour former la c\u00e9tone α,β -insatur\u00e9e. Cette derni\u00e8re subit une r\u00e9action de Nazarov dont nous n'approfondirons pas l'\u00e9tude (Figure 27).¹⁹

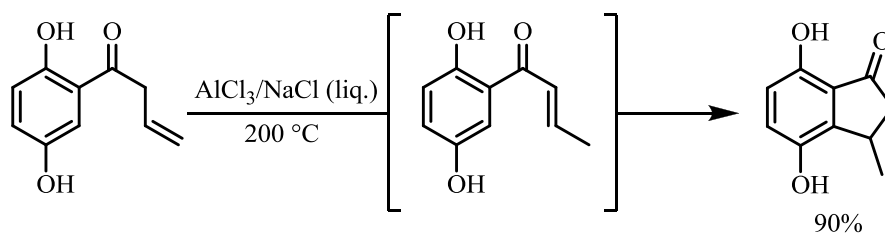


Figure 27 : Réaction d'isomérisation de la double liaison suivie d'une réaction de Nazarov

Un second exemple est l'activation d'une double liaison isolée par l'éthérate de trifluorure de bore.⁴⁴ Comme la plupart des acides de Lewis classiques, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est utilisé en quantité sur-stoechiométrique et conduit à la formation majoritaire de cycle à 7 chaînons en concurrence avec la formation du cycle à 6 chaînons (Figure 28).

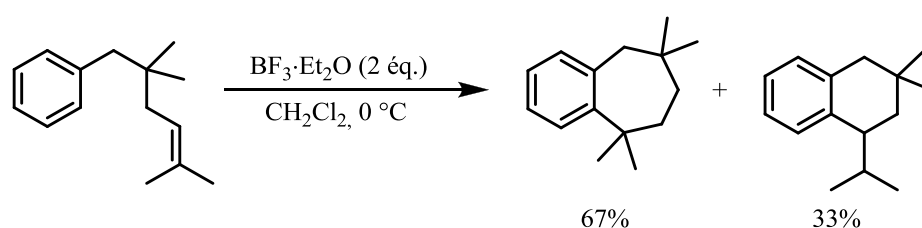


Figure 28 : Cyclisation intramoléculaire en présence d'éthérate de trifluorure de bore

La réaction est aussi efficace sur une double liaison terminale en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le benzène.⁴⁵

D'autres acides de Lewis ont été testés dans des conditions plus classiques de formation de cycles à 6 chaînons. On peut noter l'utilisation de dichlorure de magnésium pour former la structure de type tétraline avec un rendement de 80%.⁴⁶ Cependant, il est nécessaire d'utiliser une quantité sur-stoechiométrique de MgCl_2 et une température de réaction élevée (Figure 29).

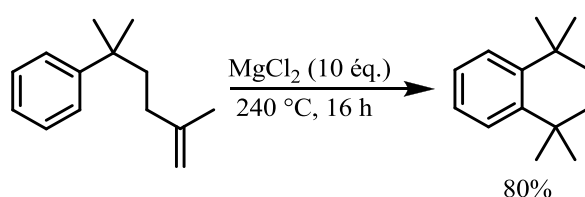


Figure 29 : Cyclisation intramoléculaire en présence de dichlorure de magnésium

La combinaison des effets d'acide de Lewis et d'acide de Brønsted a été testée afin d'obtenir de meilleurs résultats de cyclisation. Ainsi, la combinaison d'acide chlorhydrique avec le tétrachlorure d'étain en quantités sur-stoechiométriques permet d'obtenir le composé fonctionnalisé sans en préciser le rendement (Figure 30).⁴⁷

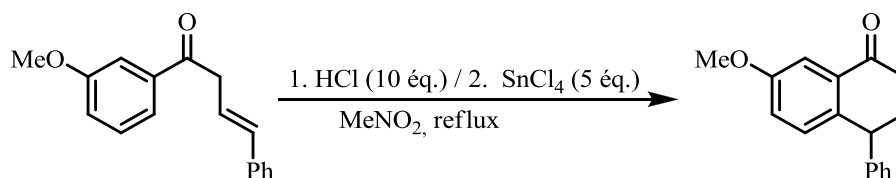


Figure 30 : Combinaison acide de Brönsted / acide de Lewis

Avec un motif styrénique sur la chaîne latérale, il est possible d'obtenir quantitativement un produit cyclisé à 5 chaînons en utilisant un excès de dichlorure de zinc (Figure 31).⁴⁸

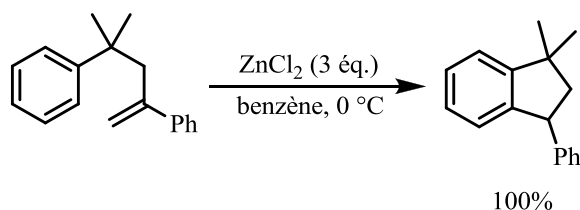


Figure 31 : Cyclisation intramoléculaire en présence de dichlorure de zinc

L'activation du noyau aromatique par des groupements donneurs permet de diminuer la quantité d'acide de Lewis utilisée. Ainsi, la présence d'un groupement méthoxy en *ortho* de la chaîne portant la double liaison permet d'utiliser une quantité stoechiométrique de trichlorure d'aluminium pour obtenir le cycle à 6 chaînons (Figure 32).⁴⁹

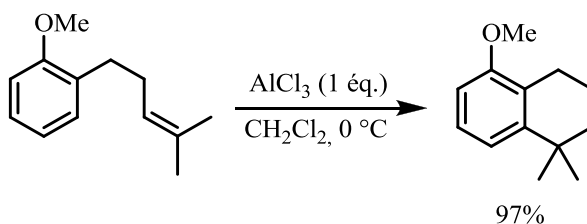


Figure 32 : Cyclisation intramoléculaire en présence d'un équivalent de trichlorure d'aluminium

Le trichlorure d'aluminium, catalyseur utilisé classiquement dans les réactions de Friedel-Crafts a été utilisé récemment pour activer des doubles liaisons, malgré la nécessité de quantités sur-stoechiométriques (Figure 33).⁵⁰

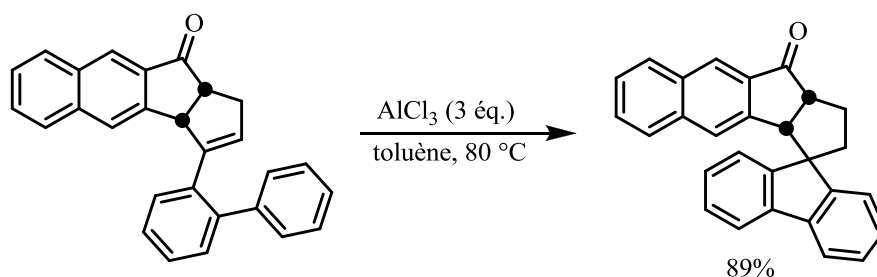


Figure 33 : Cyclisation intramoléculaire en présence de 3 équivalents de trichlorure d'aluminium

Le contrôle de la configuration absolue des centres asymétriques est devenu une exigence de plus en plus indispensable de nos jours. Le développement de réactifs asymétriques à l'aide de ligands chiraux permet de privilégier une configuration par rapport à une autre. Dans le cadre des réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires, l'utilisation d'un équivalent de tétrachlorure d'étain en présence d'un dérivé chiral du pyrogallol permet d'obtenir une cyclisation énantiosélective d'un système aryldiénique avec un bon excès énantiomérique de 85% (Figure 34).⁵¹

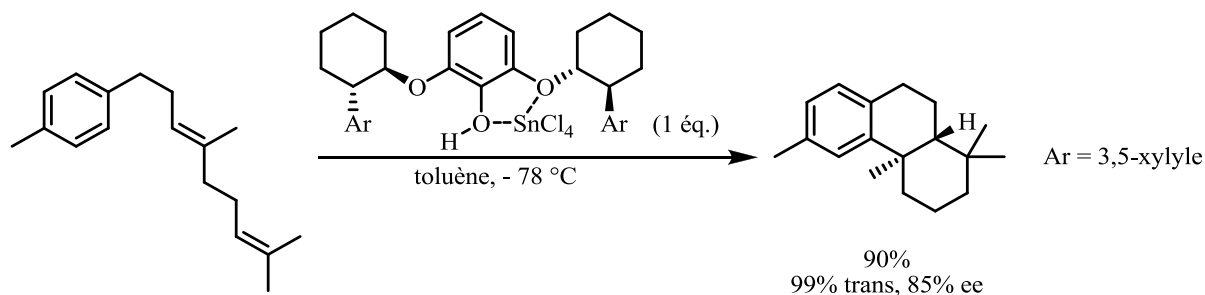


Figure 34 : Cyclisation intramoléculaire énantiosélective en présence d'un dérivé d'étain (IV)

Cependant, depuis le début des années 2000, ce type de réactifs nécessitant une quantité stoechiométrique ou plus, tend à être remplacé par des catalyseurs plus efficaces utilisés en plus faible quantité, tel que l'indium (III).⁵² Le tribromure d'indium a été utilisé en quantité catalytique pour obtenir un squelette de type indane avec un rendement de 90%, dans des conditions douces (Figure 35).

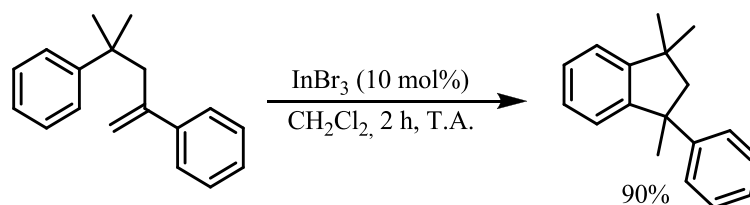


Figure 35 : Cyclisation intramoléculaire catalysée par le tribromure d'indium

Depuis une dizaine d'années, les complexes d'or (I) présentent une réactivité importante en catalyse.⁵³ Malgré leur coup élevé, les dérivés de l'or bénéficient de propriétés intéressantes comme la biocompatibilité et une activité catalytique originale. Acides de Lewis, ils permettent d'obtenir des produits cyclisés dans des conditions douces par activation de doubles liaisons et triples non activées.⁵³ A partir du 2-méthyl-2-phényl-1-(prop-1-én-2-yl)-1,2-dihydro-naphthalène, l'utilisation de dérivé d'or (I) en combinaison avec un sel d'argent permet d'obtenir un composé tétracyclique avec un rendement de 69% (Figure 36).⁵⁴

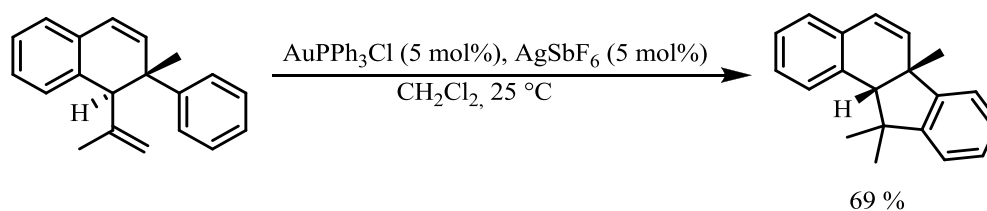


Figure 36 : Cyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or $\text{AuPPh}_3\text{Cl}/\text{AgSbF}_6$

Une vingtaine d'exemples ont été étudiés avec le trichlorure d'or comme précurseur en présence de triflate d'argent. Plusieurs espaceurs ($X = O, CH_2, NTs$) ont été testés avec de bons rendements (Figure 37).⁵⁵

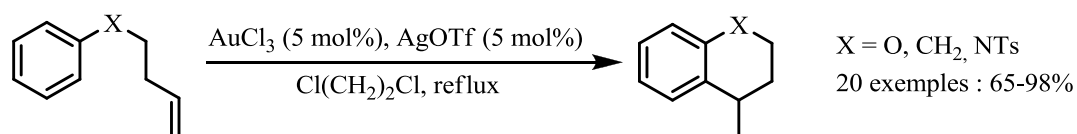
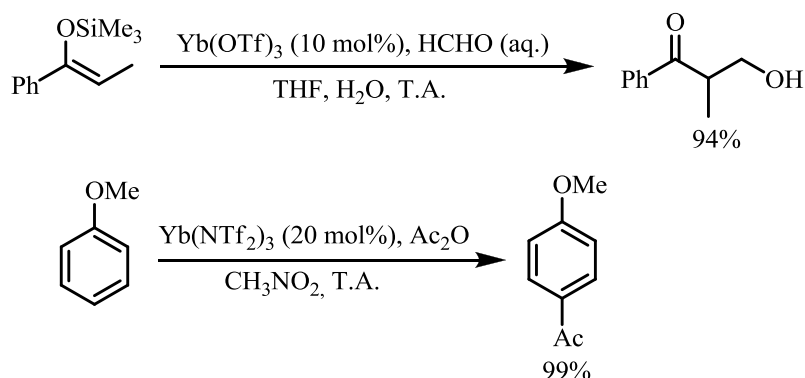


Figure 37 : Cyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or $AuCl_3/AgOTf$

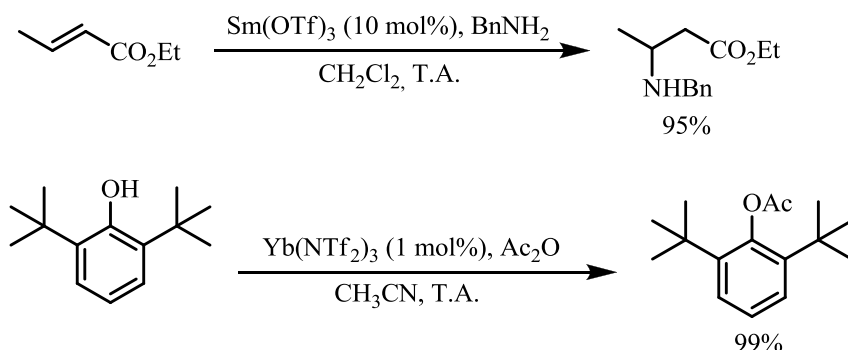
Par analogie avec les superacides de Brönsted, un superacide de Lewis est une entité métallique dérivée d'un superacide protique. Ils tendent à remplacer des promoteurs utilisés en quantité sur-stoechiométrique pour catalyser des réactions en utilisant des quantités toujours plus faibles et en limitant les réactions secondaires de polymérisation et d'addition d'halogène sur la double liaison.⁵⁶

La catalyse par les triflates et triflimidures métalliques a été développée dans la littérature et a montré son efficacité. Cette catalyse touche un large éventail de réactions de la chimie organique (Figure 38).^{12, 57}

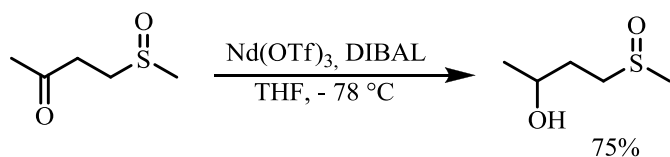
Formation de liaison C-C⁵⁷ :



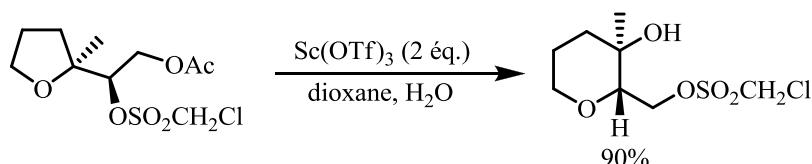
Formation de liaison C-X⁵⁷ ($X = O, N, \dots$):



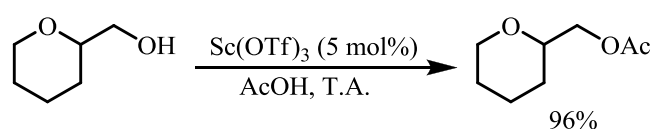
Réduction⁵⁷ :



Réarrangement⁵⁷ :



Protection-Déprotection⁵⁷ :



Polymérisation⁵⁷ :

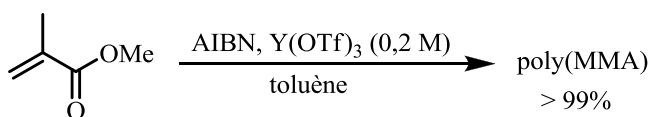
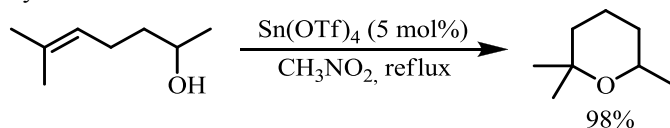


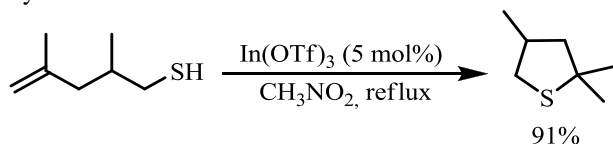
Figure 38 : Exemples d'utilisation des superacides de Lewis en chimie organique

Au cours des dernières années, notre laboratoire s'est intéressé à l'utilisation de ces superacides de Brönsted notamment dans de nombreux processus de cycloisomérisation (Figure 39).

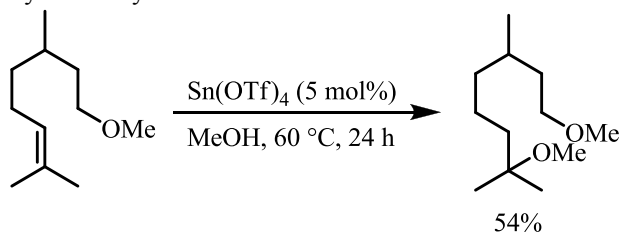
Cycloisomérisation d'alcools insaturés⁵⁸



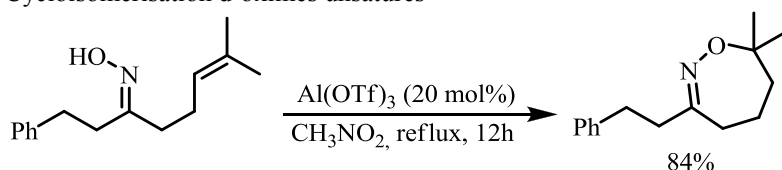
Cycloisomérisation de thiols⁵⁹



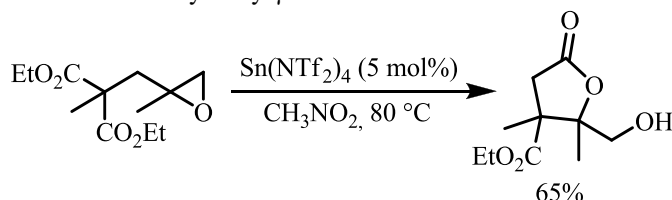
Hydroalkoxylation d'oléfines non activées⁶⁰



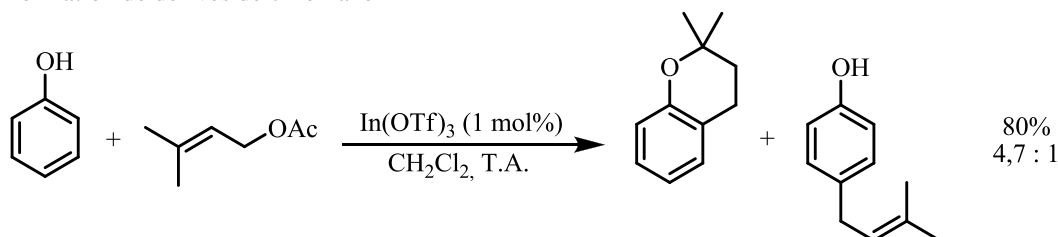
Cycloisomérisation d'oximes unsaturés⁶¹



Formation de δ -hydroxy- γ -lactones⁶²



Formation de dérivés de chromane⁶³



Cycloisomérisation de système triénique⁶⁴

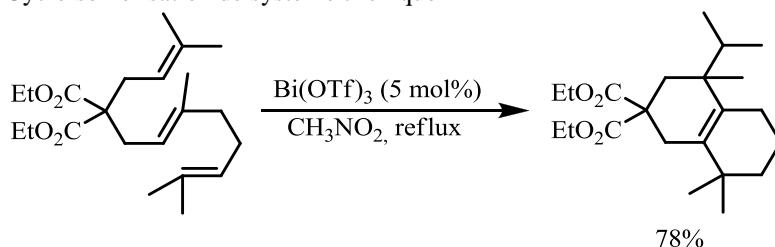


Figure 39 : Méthodologies catalytiques développées au laboratoire à partir de superacides de Lewis

A noter que durant ces travaux de thèse, l'utilisation de triflate d'indium à 10 mol% pour des réactions de cyclisations intramoléculaires a été décrite avec des rendements moyens à bons, la réaction nécessitant l'activation du cycle aromatique (Figure 40).⁶⁵

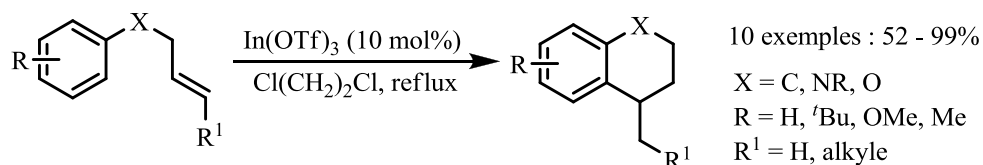


Figure 40 : Cyclisation intramoléculaire catalysée par le triflate d'indium

I.2.3. Catalyse organométallique

Le domaine de la catalyse organométallique constitue une large classe de catalyseurs fortement utilisés de nos jours. Le palladium est de loin le métal phare pour les réactions de couplage et montre généralement une très grande efficacité.⁶⁶

Des tests ont été effectués dans le cadre de la formation de composés polycycliques. Contrairement aux cas rencontrés précédemment, l'activation de la réaction ne s'effectue pas sur la double liaison mais sur le cycle aromatique (Figure 41).

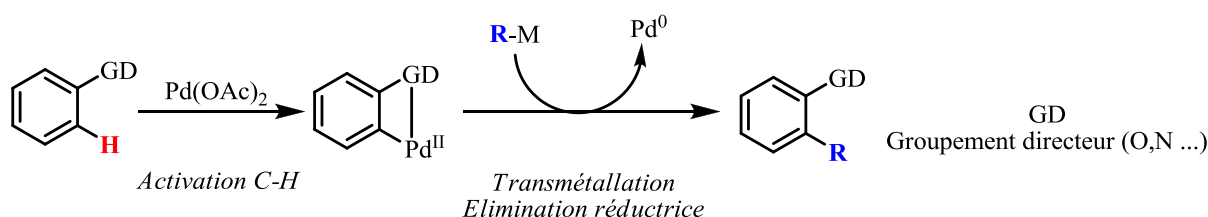


Figure 41 : Principe générale de l'activation C-H par un catalyseur organométallique à base de palladium

L'activation C-H ne constituant pas une activation directe de l'oléfine, elle diffère donc du mécanisme de la réaction de Friedel-Crafts. Cependant la frontière entre ce mécanisme et l'activation de la double liaison est délicate.

On peut noter deux exemples développés dans la littérature, mettant en avant des catalyseurs à base de ruthénium et de rhodium (Figure 42).⁶⁷

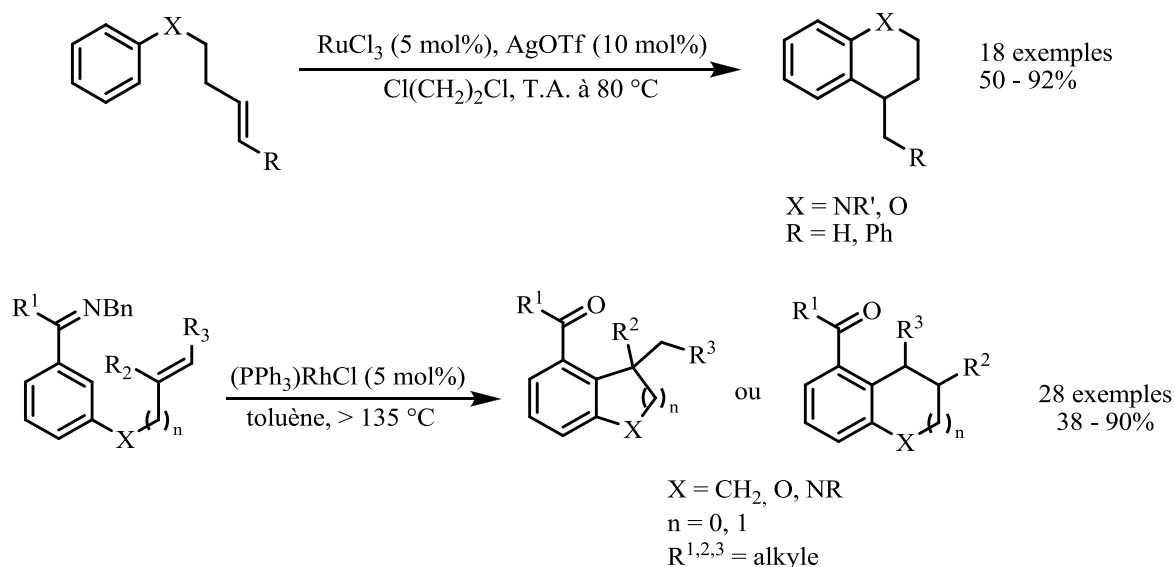


Figure 42 : Cyclisation intramoléculaire catalysée par un composé organométallique

I.2.4. Autres méthodologies

A noter deux exemples de réaction de cyclisation intramoléculaire en l'absence de promoteur. Le premier exemple nécessite uniquement un apport thermique avec un chauffage à 220 °C.⁶⁸ Cependant, le rendement obtenu de 50% reste limité (Figure 43).

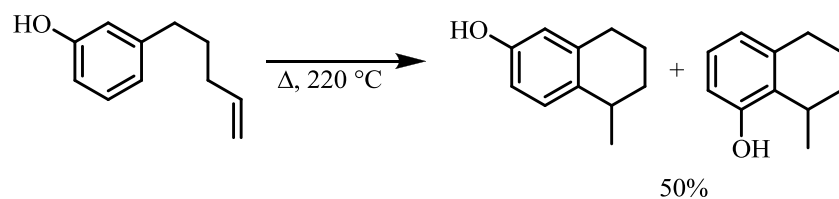


Figure 43 : Cyclisation intramoléculaire par activation thermique

L'ensemble des méthodes dans le cadre des réactions de cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts montre certaines limitations. La grande majorité des cas met en avant l'utilisation de promoteurs en quantité sur-stoechiométrique. Malgré l'apparition récente de catalyseurs plus performants, la réaction s'effectue quasi exclusivement en présence d'un motif aromatique activé, limitant ainsi les structures accessibles.

Afin de conserver notre objectif de réactions plus respectueuses de l'environnement, nous avons souhaité apporter des améliorations aux méthodologies existantes en les développant à l'aide des superacides de Lewis.

I.3. Résultats et discussions

I.3.1. Etude préliminaire

L'objectif de ces travaux de thèse est le développement d'une méthodologie catalytique de synthèse des composés polycycliques par des réactions de Friedel-Crafts entre un dérivé aromatique et une oléfine non-activée. Nous nous sommes donc intéressés à l'activation de doubles liaisons isolées.

L'approche intramoléculaire est privilégiée dans le cadre de ce chapitre, ce qui nous place dans le cadre des réactions de cycloisomérisation. Notre laboratoire possède une expertise dans ce domaine notamment avec le développement de réactions de cycloisomérisation de diènes-1,6. Sur la base de ces travaux, le motif prényle est un motif oléfinique de choix pour développer la méthodologie (Figure 44).¹⁶

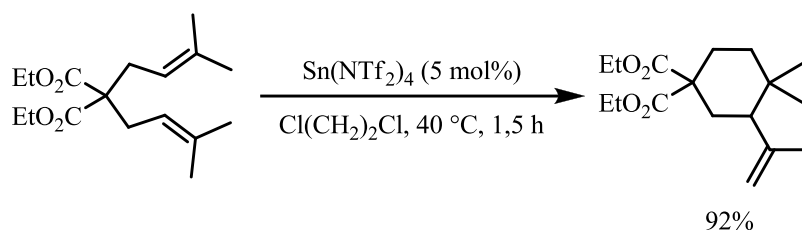


Figure 44 : Cycloisomérisation de diènes-1,6

Dans ce cas, la formation du cycle à 6 chaînons peut être expliquée par l'activation d'une des doubles liaisons par le superacide acide de Lewis, suivie de l'attaque de la seconde double liaison sur le carbocation généré, puis une migration de proton permettant le recyclage du catalyseur (Figure 45).

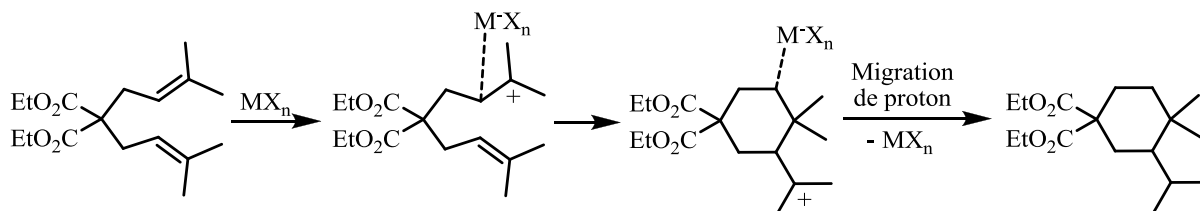


Figure 45 : Proposition de mécanisme de cycloisomérisation de diènes-1,6

Un des objectifs de ces travaux est d'élargir le cadre d'application de cette réaction. En effet, comme constaté dans l'étude bibliographique, la majorité des réactions impliquant des cycles aromatiques nécessitent une activation de ce dernier afin d'effectuer la réaction de cyclisation sur une oléfine. Nous nous sommes proposés de travailler en particulier avec des noyaux aromatiques non activés.

Comme produit de départ, nous avons choisi le phénylmalonate de diéthyle, produit commercial, auquel on ajoute un motif prényle par alkylation afin d'obtenir le composé modèle **1a**, que l'on cherchera à cycliser en **2a** (Figure 46). Les deux motifs ester peuvent apporter leur contribution à la cyclisation par effet Thorpe-Ingold.⁶⁹ Les catalyseurs mis en avant dans cette étude seront les triflates métalliques. Le solvant choisi est le dichloroéthane,

qui s'est avéré efficace dans les études antérieures du laboratoire avec ce type de catalyseurs.⁵⁸⁻⁶⁴

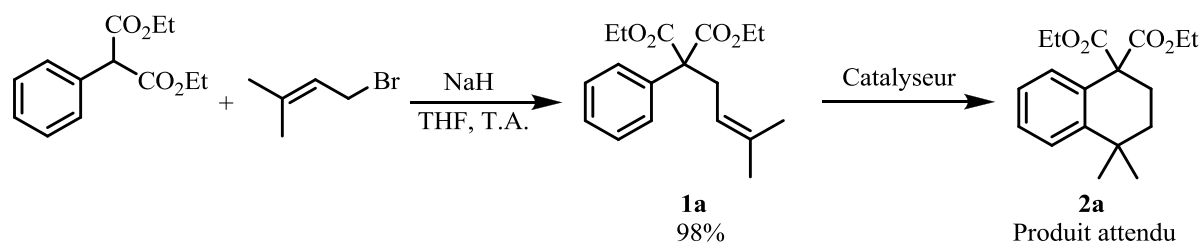
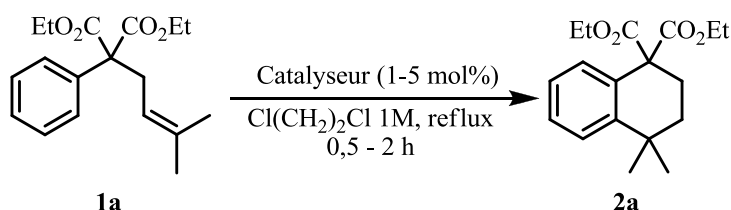


Figure 46 : Réaction modèle

1.2.4.1. Influence de la nature des catalyseurs

Le premier paramètre étudié est l'influence de la nature du catalyseur. Sous une atmosphère inerte, divers triflates métalliques sont ajoutés à une solution de **1a** dans le dichloroéthane à une concentration de 1M. La réaction est mise à reflux pendant 2 heures, extraite, puis le produit **2a** est purifié afin de déterminer un rendement isolé en produit cyclisé (Tableau 1).

Tableau 1 : Screening de triflates métalliques



Entrée	Catalyseur (mol%)	Temps (h)	Rendement isolé 2a (%)
1	Sn(OTf) ₂ (5)	2	47
2	Al(OTf) ₃ (5)	2	63
3	Fe(OTf) ₃ (5)	2	51
4	Sc(OTf) ₃ (5)	2	92
5	In(OTf) ₃ (5)	0,5	96
6	Bi(OTf) ₃ (5)	0,5	96
7	In(OTf) ₃ (1)	2	89
8	Bi(OTf) ₃ (1)	2	94

Les catalyseurs testés sont commerciaux. Le triflate d'étain (IV), équivalent du triflimidure d'étain (IV) qui s'est avéré efficace dans le cadre des réactions de cycloisomérisation de diènes-1,6, n'est pas disponible commercialement. Notre choix s'est alors porté sur l'utilisation du triflate d'étain (II) à 5 mol% qui s'est montré moyennement efficace avec un rendement isolé en **2a** de 47% (entrée 1).

Le triflate d'aluminium (III) ainsi que le triflate de fer (III) utilisés à 5 mol% ont conduit à des rendements moyens, respectivement à 63 et 51% (entrées 2-3).

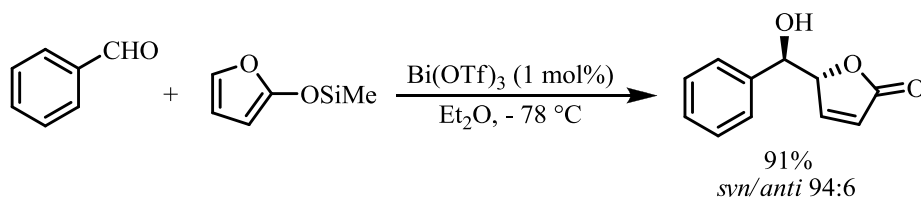
Le triflate de scandium (III) est un des premiers catalyseurs de type triflate métallique à avoir montré son efficacité en synthèse organique, en particulier dans la réaction de Diels-Alder.⁷⁰ Le $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ est disponible commercialement mais à des prix élevés. Son efficacité dans la réaction de cyclisation intramoléculaire de Friedel-Crafts est confirmée avec un bon rendement de 92% (entrée 4).

Le triflate de bismuth (III) ainsi que le triflate d'indium (III), utilisés à 5 mol%, sont extrêmement efficaces avec des rendements en **2a** de 96% (entrées 5-6) dans les deux cas. Devant la performance de ces deux derniers catalyseurs, des essais en réduisant la quantité catalytique de 5 à 1 mol% ont été également fructueux avec des rendements respectifs de 94 et 89% (entrées 7-8).

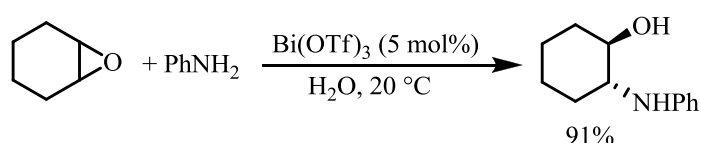
Le choix du catalyseur s'est porté sur le triflate de bismuth (III) à 1 mol% afin de réduire au maximum la quantité de catalyseur utilisée, malgré une cinétique réactionnelle légèrement plus lente.

Le triflate de bismuth, sel réputé pour sa faible toxicité,⁷¹ a démontré son activité dans de nombreux processus chimique (Figure 47),⁷² comme la réaction d'aldolisation de Mukaiyama,⁷³ d'ouverture d'époxydes,⁷⁴ d'hydroamination,⁷⁵ d'hydroalkylation,⁷⁶ d'oxydation...⁷⁷

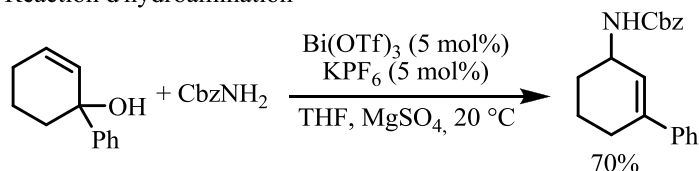
Réaction d'aldolisation de Mukaiyama⁷³



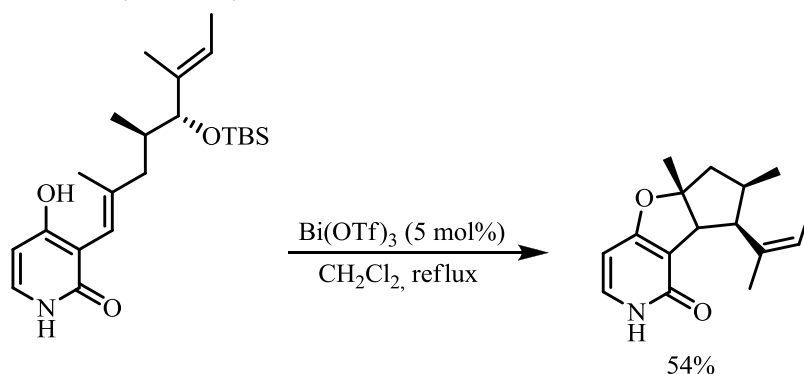
Ouverture d'époxydes⁷⁴



Réaction d'hydroamination⁷⁵



Réaction d'hydroalkoxylation⁷⁶



Réaction d'oxydation⁷⁷

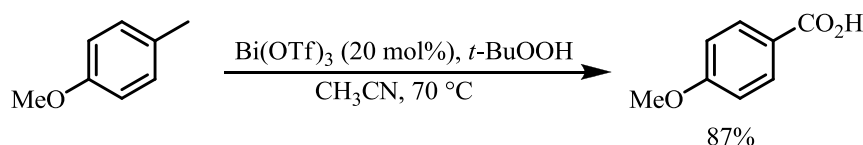
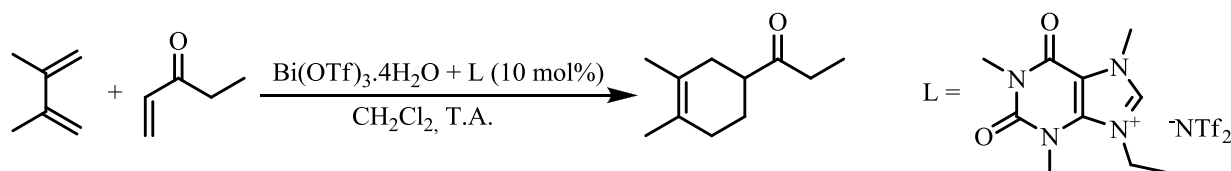


Figure 47 : Exemples de réactions catalytiques utilisant le triflate de bismuth

I.2.4.2. Recyclage du catalyseur

Un avantage des catalyseurs de type triflate métallique est leur capacité à pouvoir être facilement recyclés. On peut citer le cas du triflate de bismuth qui a pu être recyclé jusqu'à 15 fois dans une réaction de Diels-Alder entre le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène et la pent-1-én-3-one tout en maintenant une bonne activité (Figure 48).⁷⁸



Rendements successifs après recyclage du catalyseur :
96, 95, 98, 93, 94, 90, 92, 92, 93, 91, 90, 86, 84, 84, 75%

Figure 48 : Recyclage et réutilisation du triflate de bismuth dans une réaction de Diels-Alder

Dans le cas des cyclisations de **1a**, une série de 10 cycles de cyclisation avec recyclage et réutilisation du triflate de bismuth a été effectuée avec succès sans aucune perte d'activité du catalyseur (Tableau 2). Au bout des 10 recyclages, seulement 4% de la masse du triflate de bismuth initiale a été perdue.

La méthode de recyclage choisie est basée sur la capacité du catalyseur à se dissocier totalement dans l'eau.^{57e} Lors de l'étape d'extraction, le sel de bismuth se dissocie entièrement dans la phase aqueuse. Cette dernière est récupérée puis l'eau est évaporée. La poudre obtenue est séchée au four à boule. La nature du catalyseur recyclé est confirmée par analyses RMN.

Tableau 2 : Recyclage et réutilisation du triflate de bismuth dans la réaction modèle

1a **2a**

Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rdt 2a	94%	95%	91%	93%	93%	94%	92%	92%	93%	90%

1.2.4.3. Influence d'autres paramètres expérimentaux

1.3.1.1.1. Influence du solvant et de la température

Au cours de l'optimisation de la cyclisation de **1a**, d'autres paramètres ont été étudiés. Dans le cadre des catalyseurs type triflate métallique, l'expertise du laboratoire a mis en avant l'efficacité de trois solvants : le dichlorométhane, le dichloroéthane et le nitrométhane.⁵⁸⁻⁶⁴ Ceux-ci sont des solvants polaires et non coordinants qui permettent de stabiliser les intermédiaires présents lors de la réaction de Friedel-Crafts.

Ces trois solvants ont été testés dans la réaction modèle (Figure 49). Dans le dichlorométhane, le rendement en produit cyclisé **2a** est de 85%, inférieur à celui obtenu dans le dichloroéthane, de 94%. Ceci peut-être expliqué par l'effet de la température en passant de 42 °C (CH₂Cl₂ à reflux) à 81 °C (ClCH₂CH₂Cl à reflux), leur polarité étant proche. Dans le nitrométhane, solvant plus polaire que le dichlorométhane et le dichloroéthane et ayant un point d'ébullition plus élevé de 101 °C, les résultats sont aussi bons que dans le dichloroéthane, avec 94% de rendement en **2a**. A noter que dans le toluène, solvant apolaire, la réaction de cyclisation intramoléculaire est légèrement moins efficace, avec un rendement de **2a** de 78%, ceci pouvant être aussi expliqué par la faible solubilité de Bi(OTf)₃ dans ce solvant.

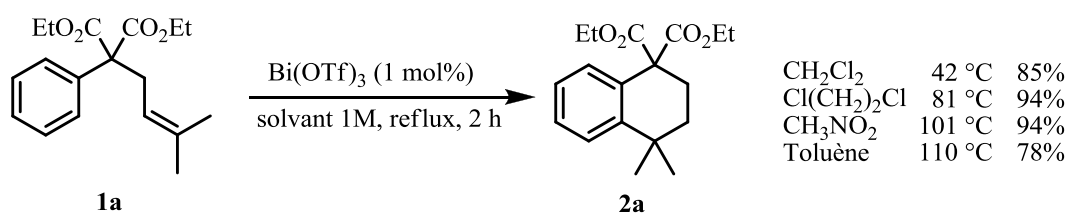


Figure 49 : Influence du solvant et de la température sur la réaction modèle

1.3.1.1.2. Influence de la concentration sur la cinétique

Afin d'étudier l'influence de la concentration sur les vitesses de réaction, nous avons effectué un suivi cinétique dans deux cas de concentration en **1a** dans le dichloroéthane de 1M et 5.10⁻³M (Figure 50).

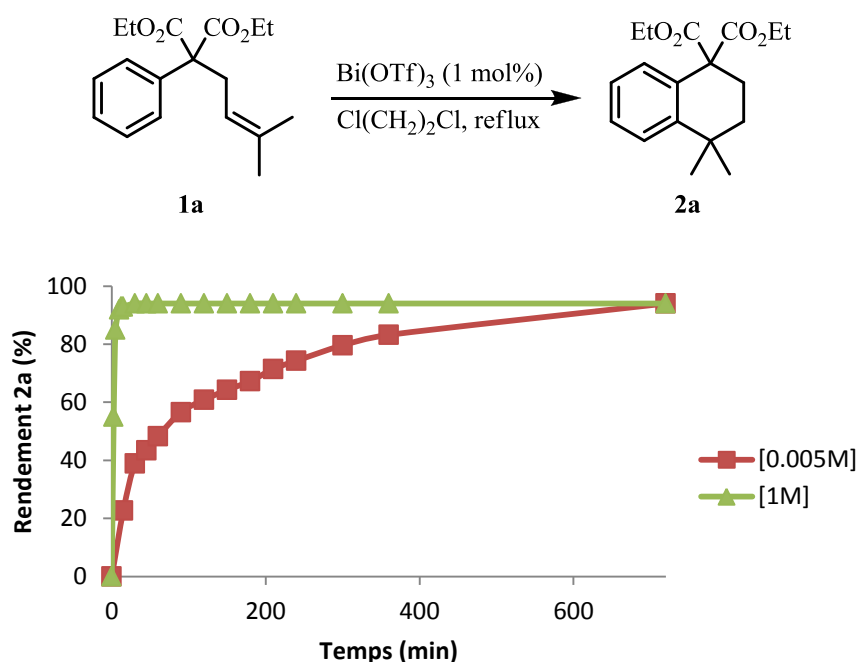


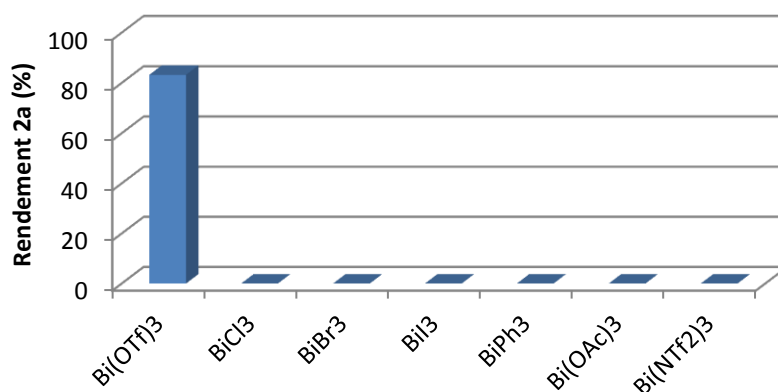
Figure 50 : Cinétique de formation de **2a** en fonction de la concentration

Nous pouvons constater que la concentration n'influe pas sur le rendement final en **2a**. En effet, au bout de 6 h, les rendements en **2a** sont identiques, quelque soit la concentration. Seule la cinétique de la réaction est plus lente lorsque la concentration en **1a** est plus faible. A noter, que lorsque la réaction s'effectue à une concentration de 1M, aucune réaction secondaire n'est observée et qu'il ne faut pas plus de 10 minutes pour la compléter.

1.2.4.4. Influence des contre-ions du Bi(III)

Le trifluorométhanesulfonate de bismuth (III) a montré son efficacité sur la réaction modèle. Cependant, il est intéressant d'évaluer l'effet du contre-ion associé au centre métallique. Le groupement triflate joue-t-il un rôle prépondérant ou est-ce uniquement le cation métallique Bi^{3+} qui est nécessaire pour catalyser cette réaction ? Quelle est l'influence du contre-ion triflate comparé à des contre-ions plus classiques comme les halogénures ?

Nous avons testé différents sels de bismuth (III) et effectué les suivis cinétiques avec une concentration en **1a** de $5 \cdot 10^{-3}$ M dans le dichloroéthane. Nous avons comparé les résultats en **2a** obtenus au bout de 6 h (Figure 51).



1a 0,005M, BiX₃ (1 mol%), Cl(CH₂)₂Cl, reflux, 6 h.

Figure 51 : Influence des contre-ions du bismuth (III)

Quelque soit le catalyseur BiX₃ avec des halogènes (Cl, Br, I), BiPh₃ ou Bi(OAc)₃, aucun d'eux ne permet d'obtenir le produit cyclisé **2a** dans ces conditions réactionnelles après 6 h. Seul Bi(OTf)₃ montre une activité catalytique intéressante.

Nous avons examiné l'activité d'un autre superacide de Lewis, le triflimidure de bismuth (III) synthétisé dans le DMSO par voie oxydative.⁷⁹ Or ce catalyseur s'est avéré, lui aussi, inefficace dans la réaction modèle.

Lors d'une étude effectuée sur la méthode de synthèse des sels de bismuth par voie sonochimique dans l'acétonitrile,⁸⁰ d'autres catalyseurs ont été préparés et testés. Le triflimidure de bismuth synthétisé par cette voie, Bi[N(SO₂CF₃)₂]₃·1,3CH₃CN, s'avère aussi efficace que le triflate de bismuth commercial, d'où la nécessité d'étudier plus précisément ce paramètre. Bi[N(SO₂C₆H₄CH₃)₂]₃·2,5CH₃CN, Bi(OCOC₆H₄CF₃)₃·2,5CH₃CN et Bi(OCOC₆H₄F)₃·8,3CH₃CN se sont montrés quant à eux inefficaces.

1.2.4.5. Influence du mode de synthèse des catalyseurs

De nombreuses réactions chimiques nécessitent des conditions parfaitement anhydres afin d'avoir lieu. Notre laboratoire a développé diverses méthodes de synthèse de triflates et triflimidures métalliques anhydres. Les catalyseurs peuvent présenter des activités non identiques d'où l'importance de l'étude de ce paramètre.

1.3.1.1.3. Synthèse des catalyseurs anhydres

Diverses voies de synthèse des triflates métalliques ont été développées dans la littérature dont trois par notre laboratoire. Ces méthodes permettent d'obtenir efficacement des catalyseurs de type triflates métalliques avec ou sans présence d'eau.

1.3.1.1.3.1. Voie classique pour les triflates commerciaux

Les catalyseurs de type triflate métallique accessibles sont généralement synthétisés par l'action de l'acide triflique sur un dérivé métallique de type oxyde, hydroxyde, carbonate ou halogénure en milieu aqueux (Figure 52).⁸¹ A noter que ces composés peuvent aussi être

synthétisés par action du triflate d'argent sur un halogénure métallique mais que cette méthode nécessite tout d'abord la synthèse d'un premier triflate métallique.⁸¹

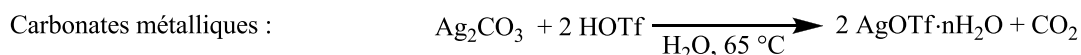
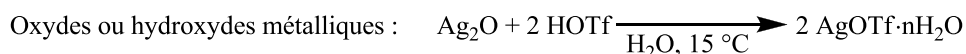


Figure 52 : Voie de synthèse « classiques » des triflates métalliques en milieu aqueux

La caractéristique de ces méthodes est leur synthèse en milieu aqueux, c'est-à-dire que les triflates métalliques obtenus possèdent malgré des procédures de séchage poussées des molécules d'eau dans leur structure. Le séchage complet ne peut s'effectuer, car à des températures élevées, on observe la décomposition du motif triflique.⁸²

A noter que d'autres méthodes ont été développées pour la synthèse spécifique de certains catalyseurs comme le triflate de bismuth à partir de BiPh_3 ou encore $\text{Bi}(\text{OAc})_3$ et l'utilisation d'acide triflique ou encore de l'anhydride triflique.⁸³

1.3.1.1.3.2. Voie électrochimique

Notre équipe a développé une méthode de synthèse des triflates et triflimidures métalliques par voie électrochimique.⁸⁴ Basée sur l'utilisation d'une cellule monocompartimentée, on utilise une anode sacrificielle constituée du métal dont on souhaite faire le sel métallique. La cathode, en fibre de carbone ou en acier inoxydable, est inerte. L'acide triflique ou l'acide triflimidique, dans un solvant organique polaire tel le diméthylformamide ou le nitrométhane, est soumis à un courant continu. La réduction de l'acide forme l'unique produit secondaire du procédé qu'est le dihydrogène (Figure 53).

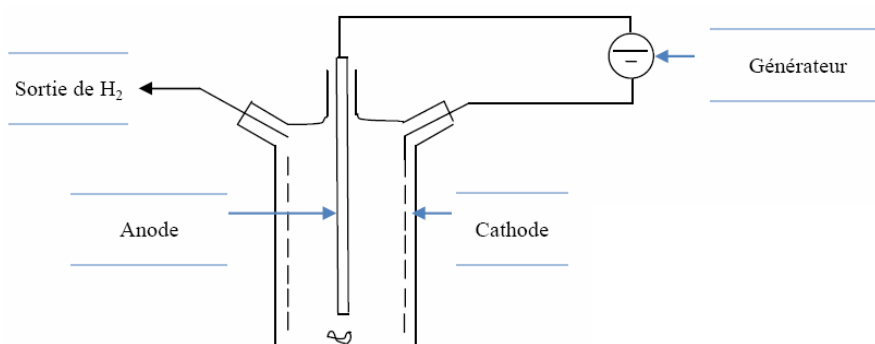


Figure 53 : Schéma de la cellule électrochimique pour la synthèse des triflates et triflimidures métalliques

A la cathode s'effectue une réaction de réduction de l'acide triflique ou triflimidique avec la formation de dihydrogène, alors qu'à l'anode on observe la consommation du métal avec son oxydation en cation métallique. En solution, on observe alors la formation du sel

métallique recherché qui est coordonné avec des molécules du solvant choisi pour la réaction (Figure 54).

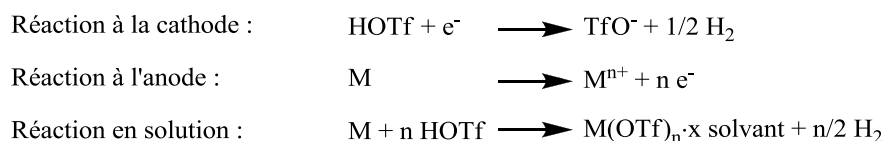


Figure 54 : Réactions aux électrodes et en solution de la méthode électrochimique

L'oxydation du métal par voie électrochimique est une bonne alternative aux méthodes classiques afin d'obtenir des catalyseurs anhydres. Elle permet l'utilisation du métal à son degré d'oxydation 0. Les solvants utilisés sont le DMF ou l'acétonitrile.

1.3.1.1.3.3. Voie oxydative

Une alternative à la voie électrochimique est la voie « oxydative » dans le DMSO et à l'aide d'oxygène à 100 °C.⁷⁹ Les dérivés de type triflate et triflimidure métalliques sont obtenus avec d'excellents rendements (Figure 55). Une caractéristique de cette technique est d'obtenir des sels solvatés par le DMSO.

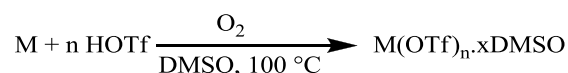


Figure 55 : Formation des triflates et triflimidures métalliques par voie oxydative à partir du système DMSO/O₂

1.3.1.1.3.4. Voie sonochimique

Une méthode plus récente développée par notre équipe utilise l'effet sonochimique et a permis d'obtenir très efficacement et très rapidement de nombreux triflates métalliques.^{80, 85} Divers solvants peuvent être utilisés, en particulier l'acétonitrile.

1.3.1.1.4. Synthèse des catalyseurs anhydres solvatés

Les différentes voies de synthèse des triflates métalliques permettent d'obtenir une gamme de catalyseurs différents pour un même centre métallique avec le même degré d'oxydation, mais avec une solvation différente. Nous avons donc synthétisé des catalyseurs de type triflate et triflimidure de bismuth (III) et d'indium (III) avec différents solvants selon les voies décrites ci-dessus afin d'effectuer une comparaison de leurs activités respectives (Tableau 3). L'objectif a été de comparer l'activité catalytique de deux cations métalliques dont les résultats préliminaires sur la réaction modèle étaient similaires.

Tableau 3 : Synthèse des dérivés triflates et triflimidures de bismuth (III) et d'indium (III)

Métal	Acide	Voie	Solvant	Triflate métallique obtenu	Rendement
Bi	HOTf	Sonochimique	CH ₃ CN	Bi(OTf) ₃ •0,3CH ₃ CN	50 %
In	HOTf	Electrochimique	CH ₃ CN	In(OTf) ₃ •3,8CH ₃ CN	Quantitatif
Bi	HOTf	Oxydative	DMSO	Bi(OTf) ₃ •7,8DMSO	Quantitatif

In	HOTf	Oxydative	DMSO	In(OTf) ₃ •3,7DMSO	Quantitatif
Bi	HNTf ₂	Oxydative	DMSO	Bi(NTf ₂) ₃ •6,6DMSO	Quantitatif
In	HNTf ₂	Oxydative	DMSO	In(NTf ₂) ₃ •3,5DMSO	Quantitatif

Le triflate de bismuth (III) n'est pas synthétisé facilement par voie électrochimique à cause de son potentiel rédox trop faible. La voie sonochimique, bien qu'avec un rendement limité de 50%, permet d'obtenir le composé solvaté par l'acétonitrile. Les synthèses des autres catalyseurs comme les triflates et les triflimidures solvatés par le DMSO sont extrêmement efficaces. La structure, ainsi que la quantité de solvant présente dans les catalyseurs, sont déterminées par RMN du proton et du fluor, à l'aide d'un étalon interne, le 1-chloro-4-fluorobenzène.^{84a}

1.3.1.1.5. Comparaison de l'activité catalytique des catalyseurs synthétisés

Les différents catalyseurs synthétisés avec comme solvant l'acétonitrile ou le diméthylsulfoxyde ont été testés dans le cadre de la réaction modèle avec **1a** (Figure 46, page 32). Leur activité catalytique a été comparée à celle observée avec le triflate de bismuth (III) commercial qui contient 4 molécules d'eau (Figure 56).

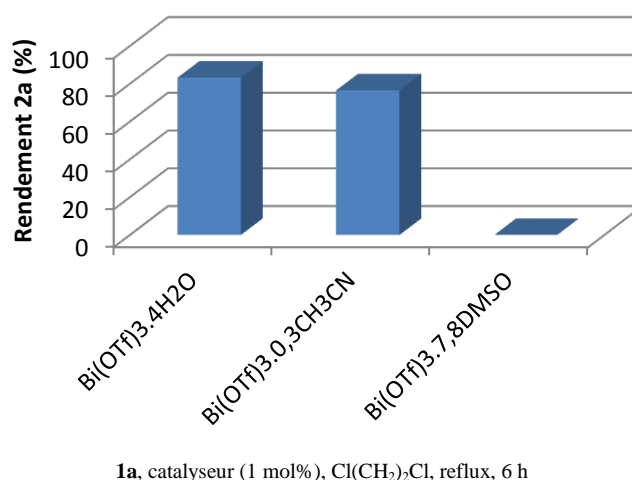


Figure 56 : Comparaison de l'activité catalytique des triflates de bismuth en fonction de leur solvation

Un suivi cinétique de la réaction et une comparaison de leurs rendements au bout de 6 h dans le dichloroéthane à reflux montre que la solvation des sels synthétisés joue un rôle primordial. En effet, on observe que le Bi(OTf)₃.0,3CH₃CN a une activité proche de celle du Bi(OTf)₃.4H₂O, mais légèrement inférieure, avec un rendement de 72%, alors que le Bi(OTf)₃.7,8DMSO est complètement inactif.

L'inhibition de Bi(OTf)₃.7,8DMSO peut s'expliquer par l'effet fortement coordinant du DMSO qui peut rendre la lacune électronique du Bi (III) peu accessible en diminuant ainsi sa capacité d'acide de Lewis et donc défavoriser la réaction.

I.2.4.6. Comparaison In (III) vs Bi (III)

Il a semblé intéressant de comparer l'activité de ces deux centres métalliques dans des complexes coordonnés par les mêmes solvants (Figure 57).

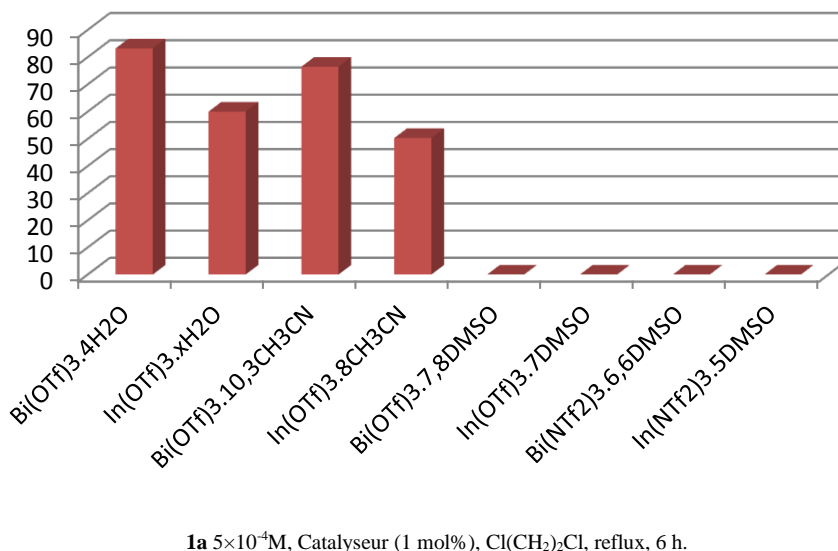


Figure 57 : Comparaison de l'activité catalytique des triflates de bismuth et d'indium en fonction de leur solvation

Le triflate d'indium montre une activité légèrement inférieure à celle du triflate de bismuth dans l'ensemble des cas avec des rendements inférieurs d'environ 20%. A noter que lorsque la réaction est poursuivie pendant 24 h, l'écart des rendements est réduit dans tous les cas de 10-15%. Dans des conditions plus concentrées (1M), cet écart n'est que d'environ 6%.

Il est intéressant de constater que lorsque les solvations sont différentes, le comportement de l'indium (III) est identique à celui des analogues du bismuth (III). Les catalyseurs sont légèrement moins efficaces avec une solvation par l'acétonitrile et on observe une inhibition complète avec une coordination des sels par le DMSO, que ce soit avec des contre-ions triflates ou triflimidures.

L'étude des différents paramètres de la réaction modèle a permis de dégager des conditions réactionnelles optimales pour la réaction de cyclisation intramoléculaire de Friedel-Crafts avec l'utilisation d'une quantité catalytique de triflate de bismuth commercial à 1 mol% dans le dichloroéthane à reflux (Figure 58).

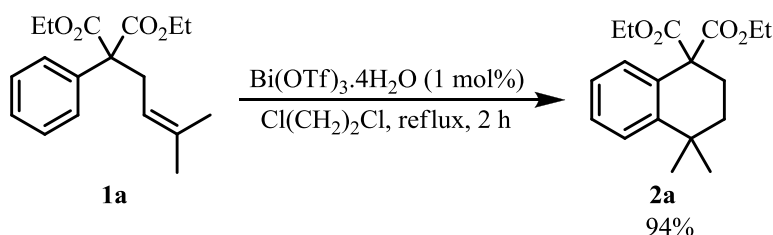


Figure 58 : Réaction modèle optimisée

Nous avons poursuivi l'étude par l'extension de la méthodologie à différents substrats afin de déterminer le champ d'application de la réaction.

I.3.2. Alkylation de Friedel-Crafts : extension de la methode

I.2.4.7. Influence des substituants en position benzylique

I.3.2.1.1. Synthèse des composés de départ

Un premier paramètre examiné a été l'influence des substituants présents sur la position benzylique. Nous avons synthétisé différents analogues de **1a** en conservant le motif prényle et en gardant le cycle aromatique non activé (Figure 59).

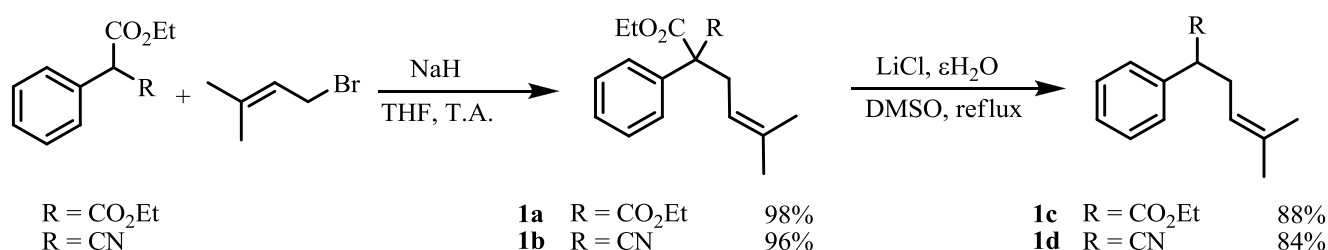


Figure 59 : Synthèse des composés de départ **1a–1d** possédant le motif prényle

A partir de phénylmalonate de diéthyle ou de phénylcynoacétate d'éthyle, on effectue une réaction de substitution nucléophile après déprotonation du dérivé malonique par une base, l'hydrure de sodium, puis ajout du bromure de prényle dans le THF. On obtient les produits **1a** et **1b** avec d'excellents rendements respectifs de 98 et 96%.

Une réaction de décarboxylation de Krapcho⁸⁶ sur ces deux composés permet d'obtenir deux nouveaux dérivés **1c** et **1d** avec de bons rendements, de 88 et 84%.

Afin d'obtenir un groupement aryle en position benzylique, la réaction de prénylation a été effectuée à partir du diphenylméthane. L'hydrure de sodium n'étant pas une base assez forte pour la déprotonation, le *n*-butyllithium est utilisé dans le THF à – 78 °C auquel on ajoute le bromure de prényle afin d'obtenir **1e** avec un rendement de 86% (Figure 60).

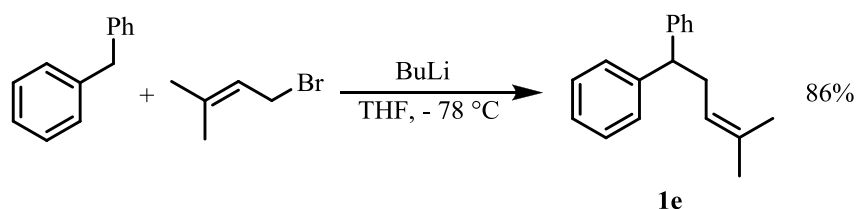
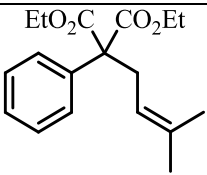
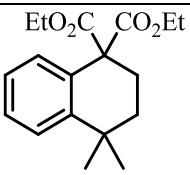
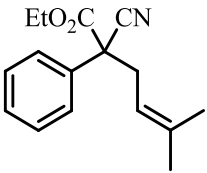
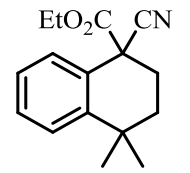
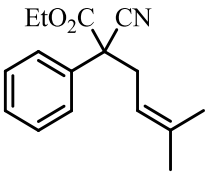
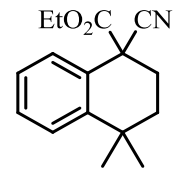
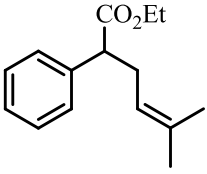
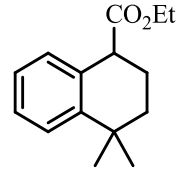
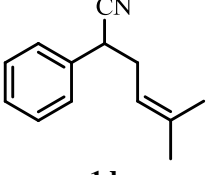
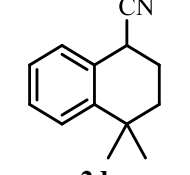
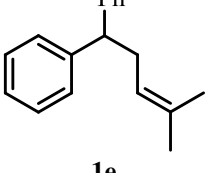
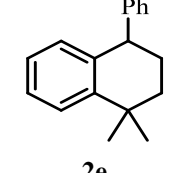


Figure 60 : Synthèse du composé de départ **1e** possédant un motif diphenylméthane

I.3.2.1.2. Cyclisation des substrats **1a–1e**

Nous avons souhaité tout au long de l'extension de la méthode, poursuivre la comparaison entre le triflate d'indium et le triflate de bismuth et aussi évaluer la quantité de catalyseur nécessaire avec 1 et 5 mol% pour une bonne efficacité (Tableau 4).

Tableau 4 : Influence des substituants en position benzylique

Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	Bi(OTf) ₃		In(OTf) ₃	
				5 mol%	1 mol%	5 mol%	1 mol%
1	 1a	Cl(CH ₂) ₂ Cl reflux, 2 h	 2a	96	94	96	89
2	 1b	Cl(CH ₂) ₂ Cl reflux, 2 h	 2b	72	68	65	51
3	 1b	CH ₃ NO ₂ reflux, 4 h	 2b	94	82	92	75
4	 1c	Cl(CH ₂) ₂ Cl reflux, 2 h	 2c	95	91	94	86
5	 1d	CH ₃ NO ₂ reflux, 6 h	 2d	72	65	68	58
6	 1e	Cl(CH ₂) ₂ Cl reflux, 2 h	 2e	95	95	94	91

^a Substrat 1M (1 mmol)

Pour **1a**, la présence de deux groupements ester en position benzylique permet d'obtenir d'excellents rendements en **2a**, quelque soit le catalyseur avec des résultats légèrement meilleurs pour le triflate de bismuth (entrée 1).

Le remplacement d'un des deux groupements ester par un groupement nitrile donne des rendements moyens de 68% (entrée 2). Cependant, le remplacement du dichloroéthane par le nitrométhane permet d'obtenir de bons rendements en **2b** avec 1 mol% de catalyseur voire de très bons avec 5 mol% (entrée 3). Le nitrométhane, à la fois plus polaire, permet la cyclisation à une température plus élevée. Ces deux paramètres favorables expliquent l'amélioration des rendements en présence d'un groupement nitrile.

Dans ces deux premiers cas, deux substitutants sont présents en position benzylique. Lors des réactions de cyclisation intramoléculaire, la présence de deux groupements peut être responsable d'un effet supplémentaire : l'effet Thorpe-Ingold.⁶⁹ Cet effet est favorable à la fermeture des cycles, par augmentation statistique des conformères gauches qui sont les

conformères réactifs, ce qui entraîne une augmentation des vitesses de cyclisation intramoléculaire, rendue alors plus favorable (Figure 61).

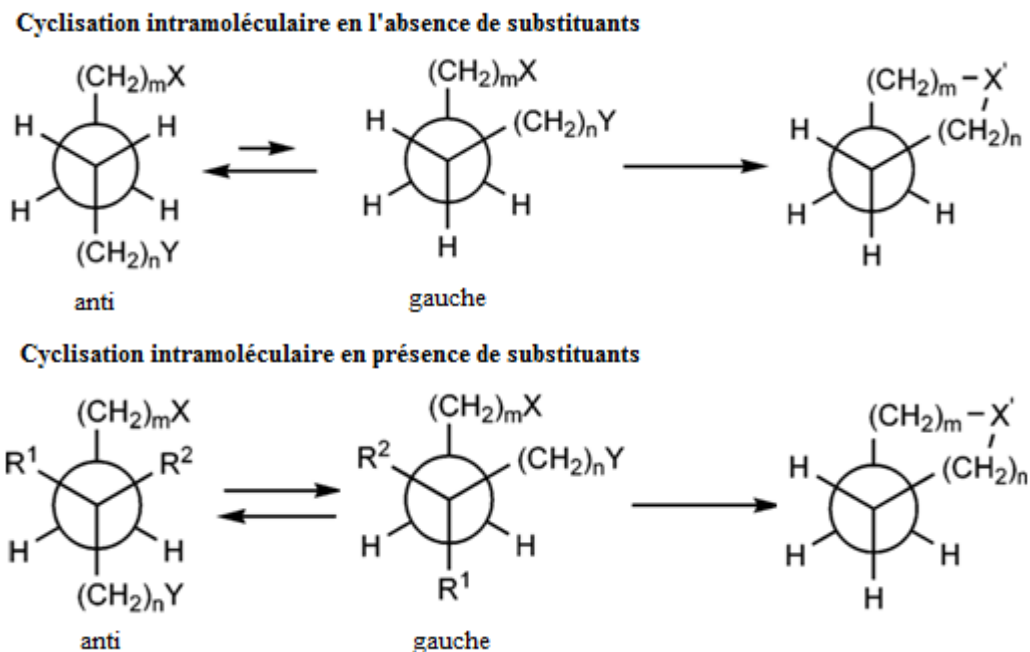


Figure 61 : Effet Thorpe-Ingold

L'absence d'un des groupements ester dans la cyclisation de **1c** montre que cet effet n'est pas opérant dans ce cas, car d'excellents rendements en produit cyclisé **2c** sont obtenus et ceci quelque soit le catalyseur utilisé (entrée 4).

En présence d'un seul groupement nitrile pour **1d**, il a été de nouveau nécessaire de se placer dans le nitrométhane à plus haute température. Les rendements diminuent d'une vingtaine de pourcent, ce qui semble montrer un effet inhibiteur de la fonction nitrile avec ces catalyseurs. Une des hypothèses pouvant être mise en avant serait la coordination du triflate de bismuth par le doublet libre de l'azote du nitrile. Le catalyseur serait alors trop éloigné activer la double liaison (Figure 62).

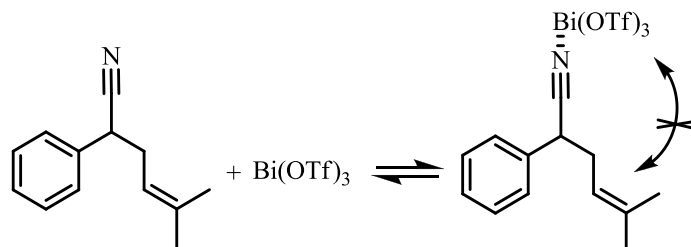


Figure 62 : Inhibition partielle du triflate de bismuth par un groupement nitrile

Lors de l'étude de la cyclisation des diènes-1,6,¹⁶ une des hypothèses mécanistiques mettait en avant la double interaction du catalyseur avec le groupement carbonyle d'un des groupements ester et la double liaison. Cette intermédiaire en forme de « pince » est aussi envisageable dans les cas de **1a –1c** (Figure 63).

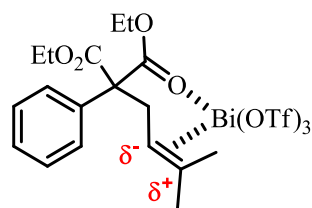


Figure 63 : Proposition de coordination en « pince » du triflate de bismuth (III)

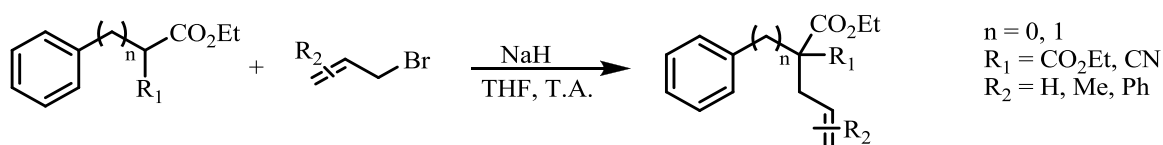
Dans le cas du groupement nitrile de **1d**, cette intermédiaire semble moins favorable. Par contre, si le substituant est un phényle comme dans le composé **1e**, ce type d'intermédiaire avec une double interaction au centre métallique n'est pas possible. Cependant, la réaction reste extrêmement efficace, avec des rendements de l'ordre de 95% en produit cyclisé **2e** (entrée 6).

I.2.4.8. Influence de la substitution de l'oléfine

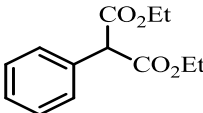
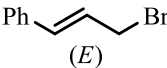
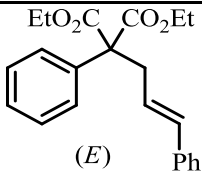
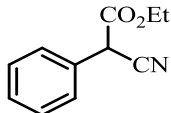
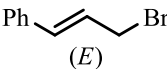
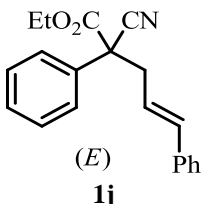
I.3.2.1.3. Synthèse des produits de départ

Un second paramètre étudié a été la substitution de l'oléfine, toujours en l'absence d'activation particulière du cycle aromatique. Les produits ont été synthétisés à partir de dérivés maloniques par substitution nucléophile avec différents dérivés allyliques (Tableau 5).

Tableau 5 : Synthèse des produits de départ **1f–1j**



Entrée	Substrat	Dérivé allylique	Produit	Rendement (%)
1			 1f	98
2			 1g	96
3			 1h	92

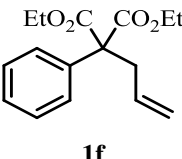
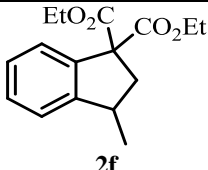
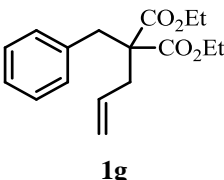
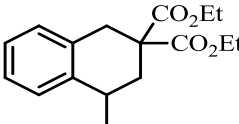
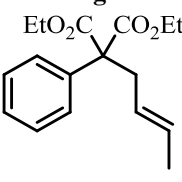
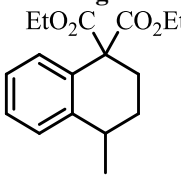
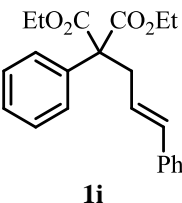
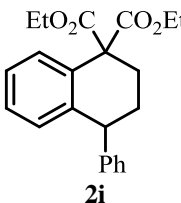
4				94
5				95

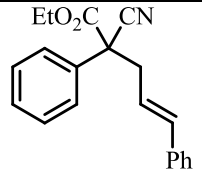
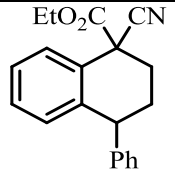
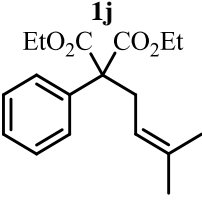
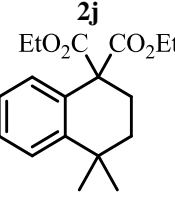
Les différents bromures allyliques sélectionnés ont été le bromure d'allyle, qui donne d'excellents rendements 98 et 96% en produit **1f** et **1g** (entrées 1-2) ; le bromure de crotyle, qui conduit à **1h** avec un rendement de 92% (entrée 3) et le bromure de cinammyle, qui forme **1i** et **1j** avec des rendements respectifs de 94 et 95% (entrées 4-5).

I.3.2.1.4. Cyclisation des dérivés **1f-1j** : influence de la substitution de l'oléfine

La substitution de l'oléfine peut avoir une influence sur la richesse électronique lors de l'activation de la double liaison par le catalyseur. Notre choix s'est porté sur des oléfines mono-, di- et trisubstituées pour mieux comprendre cette influence (Tableau 6).

Tableau 6 : Influence de la substitution de l'oléfine

Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	Bi(OTf) ₃		In(OTf) ₃	
				5 mol%	1 mol%	5 mol%	1 mol%
1		CH ₃ NO ₂ reflux, 24 h		0 ^b	0	0 ^b	0
2		CH ₃ NO ₂ reflux, 6 h		42	-	27	-
3		CH ₃ NO ₂ reflux, 6 h		33	-	15	-
4		Cl(CH ₂) ₂ Cl reflux, 2 h		97	92	97	84

5		CH_3NO_2 reflux, 2 h		97 (65:35)	86 (65:35)	92 (65:35)	75 (65:35)
6		$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ reflux, 2 h		96	94	96	91
	1a		2a				

^a Substrat 1M (1 mmol),

^b Catalyseurs utilisés à 10 mol% donnent des résultats similaires

Dans le cas du composé **1f** contenant le motif allyle, avec la double liaison terminale, nous n'avons pas observé, même à 10 mol% de catalyseur et l'utilisation du nitrométhane à reflux, la formation du produit attendu **2f**, issu d'une cyclisation intramoléculaire (entrée 1).

L'ajout d'un méthylène entre le cycle aromatique et le malonate permet d'envisager la synthèse d'un cycle possédant un carbone supplémentaire. Dans le cas de **1g**, la formation d'un cycle à 6 chaînons **2g** est attendue. On observe que la double liaison terminale peut être ici activée et on obtient le produit cyclisé **2g** avec un rendement de 42% dans le nitrométhane (entrée 2) et 56% de réactif **1g** non convertis. La comparaison des entrées 1 et 2 semble indiquer que la formation de cycles à 6 chaînons est ici facilitée par rapport à celle des cycles à 5 chaînons. De plus, le triflate de bismuth est une nouvelle fois plus efficace que le triflate d'indium.

Dans le cas d'une oléfine 1,2-disubstituée, deux cas ont été étudiés : une substitution terminale par un méthyle pour **1h** et une substitution par un phényle pour **1i**. Pour la cyclisation de **1h**, on observe un rendement en produit cyclisé **2h** de 33% et 70 % de réactif **1h** non convertis (entrée 3). Là encore, malgré deux possibilités de cyclisation à 5 et à 6 chaînons, seul le cycle à 6 est observé et le triflate de bismuth est de nouveau le plus performant.

Dans le cas de **1i**, le produit **2i** est obtenu avec un excellent rendement de 97% (entrée 4) avec de meilleurs résultats obtenus en présence de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$. La stabilisation des intermédiaires par le groupement phényle favorise la réaction de cyclisation intramoléculaire.

Comme observé précédemment, le remplacement d'un groupement ester par un nitrile dans le composé **1j** inhibe légèrement la réaction, mais le groupement cinnamyle permet toujours d'obtenir le produit cyclisé **2j** avec de bons rendements (entrée 5). On obtient un mélange de deux diastéréoisomères avec une prédominance proportion de 65 : 35. Cette proportion reste identique lorsque la quantité de catalyseur varie de 5 à 1 mol% ou quand on remplace le triflate de bismuth par le triflate d'indium.

Les substrats portant des oléfines trisubstituées avec deux groupements méthyles en position terminale permettent d'obtenir d'excellents rendements de cyclisation (entrée 6). Cela est en accord avec une réactivité de type carbocationique, c'est-à-dire que les

carbocations primaires et secondaires potentiellement générés donnent peu ou pas de produits cyclisés (cas de **1f**, **1g** et **1h**), alors que les carbocations secondaires stabilisés ou trisubstitués (cas de **1i**, **1j** et **1a**) donnent de bons résultats avec seulement 1 mol% de catalyseur.

I.2.4.9. Cas particulier du groupement méthallyle

I.3.2.1.5. Synthèse des produits de départ

Lorsque le motif oléfinique occupe la position terminale mais est disubstitué, comme dans le cas du groupement métallyle, nous sommes dans le cas potentiellement favorable de formation d'un carbocation tertiaire stable. Nous pouvons donc envisager la formation de cycles à 5 chaînons.

Nous avons synthétisé les produits de départ **1k-1o** par substitution nucléophile des dérivés maloniques, suivie ou non par une décarboxylation de Krapcho (Figure 64).⁸⁶

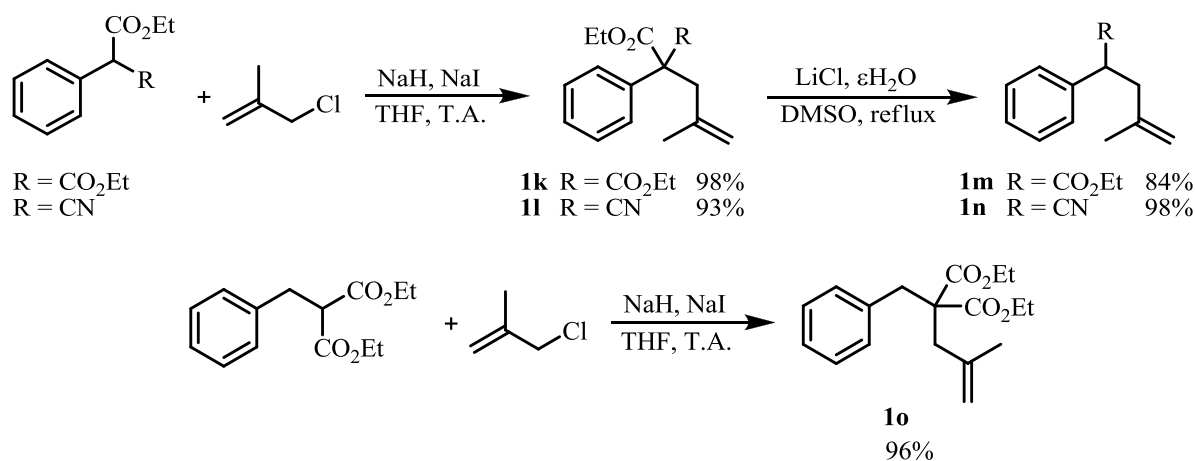


Figure 64 : Synthèse des produits de départ **1k-1o** possédant le motif méthallyle

I.3.2.1.6. Cyclisation en présence d'un groupement méthallyle

Lorsque nous avons étudié la cyclisation des dérivés **1k-1o** portant le motif méthallyle, nous pensions synthétiser des cycles à 5 chaînons **2k-2o**. Or en présence de 1 mol% de triflate de bismuth dans le dichloroéthane à reflux durant 24 h, nous observons l'apparition, pour **1k**, d'un nouveau produit possédant une masse moléculaire inférieure, avec un rendement de 15%. Les analyses RMN et de masse montrent la formation non pas de **2k** comme attendu, mais d'une lactone **3k** avec perte d'un groupement éthyle (Figure 65).

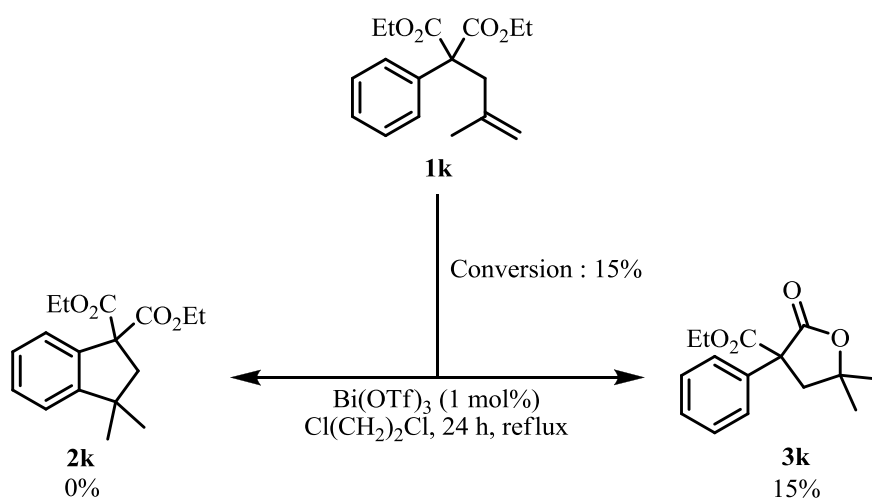


Figure 65 : Réaction secondaire de lactonisation

Ce phénomène a été observé lors de cycloisomérisation de diènes-1,6 en présence d'un groupement méthallyle et d'un ester.¹⁶ D'autre part, Lloyd-Jones et al. ont proposé un mécanisme expliquant la formation de lactones en présence d'acide triflique en s'appuyant sur des données RMN.⁸⁷ Par analogie, si R est un groupement phényle, ce mécanisme peut s'appliquer à notre cas en remplaçant l'acide triflique par un triflate de bismuth avec une perte d'une molécule d'éthanol (Figure 66).

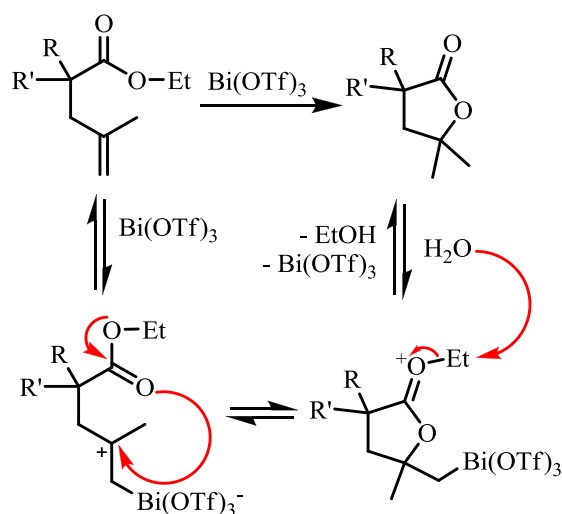


Figure 66 : Proposition d'un mécanisme de lactonisation

Ce mécanisme implique la présence d'une molécule d'eau afin de générer la lactone. Les solvants étant préalablement séchés, la présence d'eau dans le catalyseur peut expliquer la formation de la lactone et appuyer ce mécanisme.

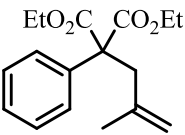
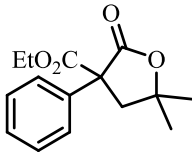
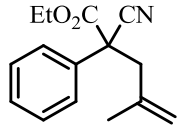
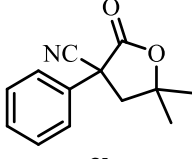
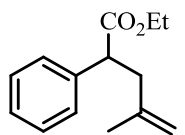
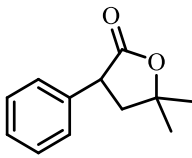
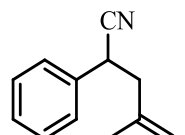
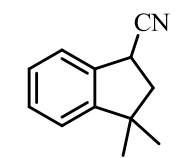
L'utilisation de quantités plus importantes de Bi(OTf)_3 , de 5 à 10 mol%, ainsi que du nitrométhane comme solvant améliore très nettement les rendements en lactone **3k**. Aucune trace de produit de cyclisation à 5 chaînons **2k** n'a pu être constatée. Malgré l'utilisation de solvants tels que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène, le nitrométhane ou encore le diméthylformamide afin de chauffer à des températures supérieures et de jouer sur la

polarité, seule la lactone est obtenue avec plus ou moins d'efficacité. De même, un screening de triflates métalliques $M(OTf)_n$ ($M = Fe^{III}$, Al^{III} , Sn^{II} , In^{III} et Bi^{III}) ainsi que l'utilisation d'acide triflique ou d'acide triflimidique montrent des résultats similaires, avec la lactonisation de **1k** et sans apparition du cycle à 5 chaînons **2k**.

Les meilleurs rendements en **3k** ont été obtenus à partir des triflates d'indium et de bismuth (Tableau 7, entrée 1). La présence d'un groupement nitrile sur **1l** diminue considérablement les rendements en lactone malgré l'utilisation de 10 mol% de catalyseur dans le nitrométhane (Tableau 7, entrée 2). En présence d'un seul groupement ester dans **1m**, la lactone **3m** est obtenue avec un excellent rendement de 96% (Tableau 7, entrée 3).

Dans tous les cas rencontrés, la formation de la lactone provient de la présence d'un groupement ester en position benzylique. La présence d'une seule fonction nitrile dans le composé **1n** peut potentiellement permettre la formation du cycle à 5 chaînons. Or en contraste avec les résultats obtenus avec **1d**, la fonction nitrile inhibe ici complètement la réaction de cyclisation intramoléculaire et le produit de départ est entièrement récupéré (Tableau 7, Entrée 4). Là encore, malgré l'utilisation de divers catalyseurs, solvants et températures de réaction, aucune réactivité n'est constatée. Dans l'ensemble des cas, le triflate d'indium et de bismuth ont une activité similaire (Tableau 7).

Tableau 7 : Formation de lactone en présence de groupement méthallyle

Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	$Bi(OTf)_3$		$In(OTf)_3$	
				10 mol%	5 mol%	10 mol%	5 mol%
1	 1k	$Cl(CH_2)_2Cl$ reflux, 4 h	 3k	97	96	97	96
2	 1l	CH_3NO_2 reflux, 4 h	 3l	48	-	46	-
3	 1m	$Cl(CH_2)_2Cl$ reflux, 4 h	 3m	96	-	96	-
4	 1n	CH_3NO_2 reflux, 4 h	 2n	0	-	0	-

^a Substrat 1M (1 mmol), Catalyseur, solvant

En absence de réactions de lactonisation, il est possible de comparer les deux réactions de cyclisation intramoléculaire de Friedel-Crafts pour la formation de cycles à 5 et 6

chaînon. Dans des conditions identiques, le cycle à 5 chaînon **2n** n'est pas favorisé, comparé au cycle à 6 chaînon **2d** (Figure 67).

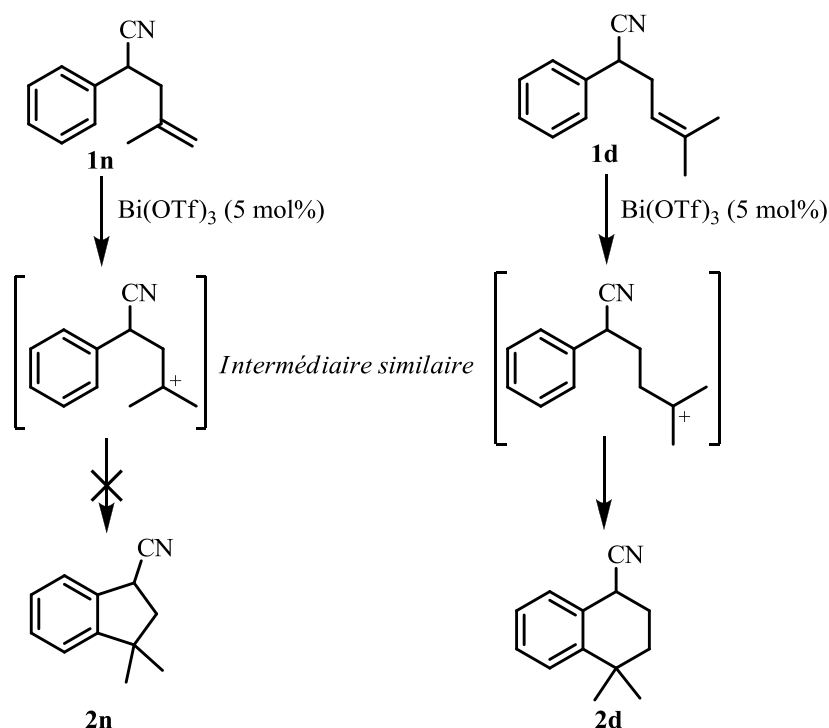


Figure 67 : Compétition de la cyclisation à 5 vs à 6 chaînon en présence d'un groupement nitrile

Afin d'étudier plus spécifiquement la réactivité du groupement méthallyle, nous avons examiné la compétition entre la réaction de cyclisation pour former un cycle à 6 chaînon et la réaction de lactonisation à 5 chaînon. Pour cela, le produit de départ **1o** pourrait permettre d'effectuer cette comparaison (Figure 68).

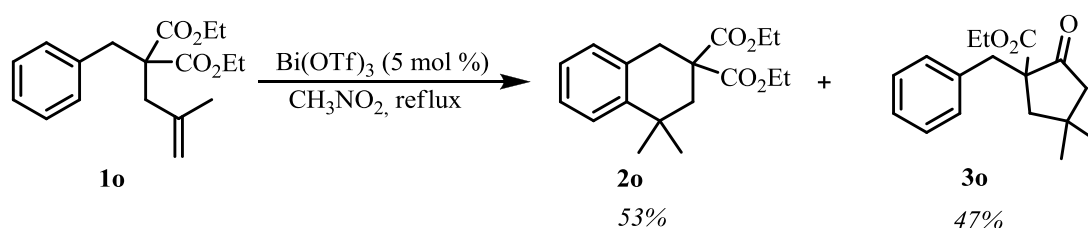


Figure 68 : Cyclisation intramoléculaire de **1o**

Avec 5 mol% de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ dans le nitrométhane à reflux, nous obtenons un mélange 53 : 47 entre le produit de cyclisation à 6 chaînon attendu **2o**, et la lactone **3o**. Ceci tend à montrer que le groupement méthallyle peut être activé tout comme les autres motifs $\text{C}=\text{C}$ précédents.

Nous pouvons ainsi présenter un ordre de réactivité en présence d'un groupement ester et un méthallyle, avec le constat de la difficulté pour obtenir des cycles à 5 chaînon issus d'une cyclisation de Friedel-Crafts, alors que la réactivité est proche pour la formation du cycle à 6, **2o** et de lactone à 5, **3o**.

Afin de comparer les réactions de cyclisation à 5 et 6 chaînons en présence d'un groupement méthallyle, nous avons synthétisé le composé **1p**, une structure permettant d'obtenir les deux types de cyclisation, tout en évitant la formation de lactone. A partir du chlorure de benzyle, une réaction de Wurtz permet d'obtenir le diphenyléthane de manière quantitative. Par réaction de substitution nucléophile à l'aide du *ter*-butyl lithium dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et de chlorure de méthallyle, on obtient le composé **1p** avec un rendement de 65%. (Figure 69).

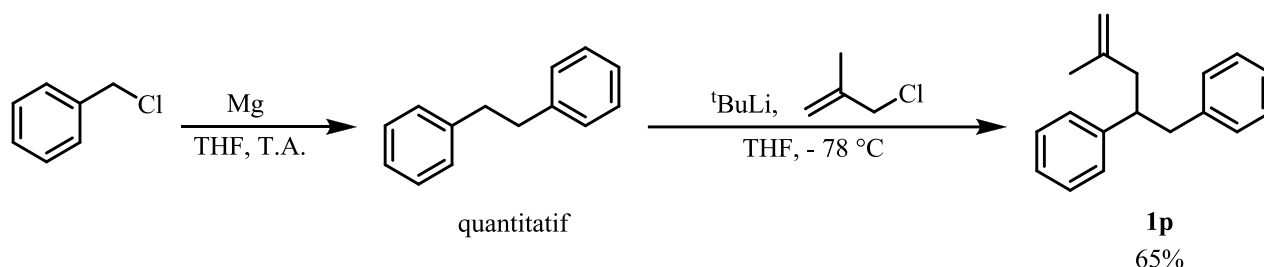


Figure 69 : Synthèse du composé **1p**

Le produit **1p** est mis en réaction dans le dichloroéthane à reflux en présence de 5 mol% de triflate de bismuth. Au lieu d'obtenir un mélange des deux produits de cyclisation attendus, **2p** + **2p'**, nous obtenons uniquement le produit de cyclisation à 6 chaînons **2p**, avec un excellent rendement de 98% (Figure 70).

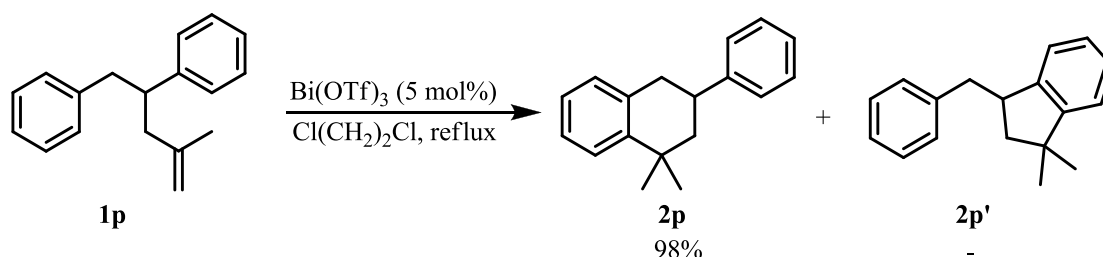


Figure 70 : Compétition de la cyclisation à 5 vs à 6 chaînons

La cyclisation intramoléculaire à 6 chaînons est donc largement favorisée. Depuis le début de cette étude, nous n'avons pas observé la formation d'un carbocycle à 5 chaînons par réaction de Friedel-Crafts. Pour parvenir à la synthèse de squelettes type indane, deux nouvelles approches ont été élaborées.

La première approche consiste à utiliser un groupement ester d'aryle ne pouvant pas être facilement éliminé par attaque nucléophile d'une molécule d'eau présente dans le milieu comme le suggère le mécanisme proposé par Lloyd-Jones.⁸⁷

A partir du composé **1c**, on effectue une réaction de saponification puis on opère une réaction d'estérification de Steglich en présence de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine (DMAP). Le composé **1q** est obtenu avec un rendement global de 88% (Figure 71).

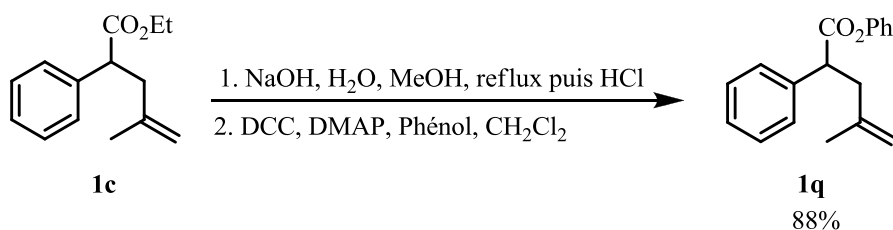


Figure 71 : Synthèse du composé 1q

Le composé **1q** est mis en présence de 5 mol% de triflate de bismuth dans le nitrométhane. Le mécanisme proposé par Lloyd-Jones impliquant un rôle majeur de l'eau est mis en avant par cette expérience. On observe la formation de la lactone **3m** avec relargage de phénol (Figure 72), confirmant ainsi la nécessité d'une molécule d'eau qui attaque directement le cycle aromatique de l'ester pour former le phénol observé par analyse GC/MS.

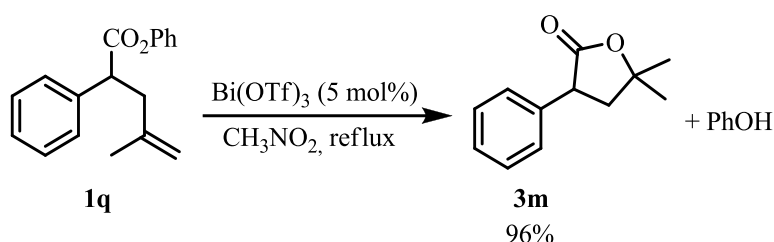
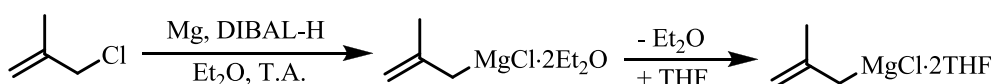


Figure 72 : Lactonisation du composé 1q

La seconde approche pour effectuer la carbocyclisation à 5 chaînons a consisté à synthétiser le composé **1r** possédant un motif métallyle et ne comportant aucune fonction susceptible de lactonisation. La synthèse du (3-méthylbut-3-ényl)benzène **1r** est effectuée par substitution nucléophile du bromure de benzyle par le magnésien du chlorure de métallyle en présence de CuCl_2 avec un rendement de 91% (Figure 73).

Formation de l'organomagnésien :



Formation du cuprate et substitution nucléophile :

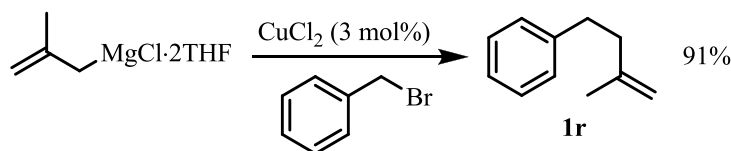


Figure 73 : Synthèse du composé 1r

Une astuce pour synthétiser efficacement des magnésiens allyliques a consisté à les former dans une première étape dans de l'éther diéthylique avec un excès de magnésium et ajout lent du chlorure de métallyle. La présence de THF lors de cette étape est favorable à la réaction secondaire de Wurtz qui devient alors largement majoritaire. Le remplacement de l'éther par le THF est effectué dans une seconde étape, puis un protocole d'ajout de groupement alkyle est ainsi appliqué à partir de chlorure de cuivre (II).⁸⁸

Le composé **1r** est mis en réaction dans le dichloroéthane en présence de triflate de bismuth ou d'indium. Dans les deux cas, nous observons la formation d'un carbocycle à 5 chaînons avec un excellent rendement en **2r** de 96-97% (Figure 74).

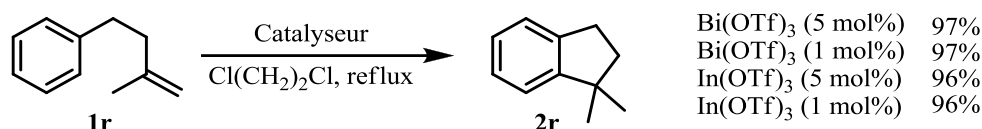


Figure 74 : Cyclisation intramoléculaire de **1r**

La cyclisation de Friedel-Crafts est donc possible et efficace pour la formation de structures indanes et tétralines, en l'absence de fonction sur le cycle formé comme on a pu le constater avec **2p** et **2r**.

I.2.4.10. Cyclisations à 7 chaînons

I.3.2.1.7. Synthèse des produits de départ

Nous avons souhaité étendre l'étude à la formation de cycles à 7 chaînons pour l'accès à des structures de type benzosubérane, si possible en l'absence d'activation du cycle aromatique. Nous nous sommes focalisés sur les dérivés allyliques les plus efficaces, c'est-à-dire, les groupements prényle et cinnamyle.

Nous avons synthétisé les produits de départ **1s** et **1t** par substitution nucléophile du dérivé malonique possédant un groupement benzyle (Figure 75).

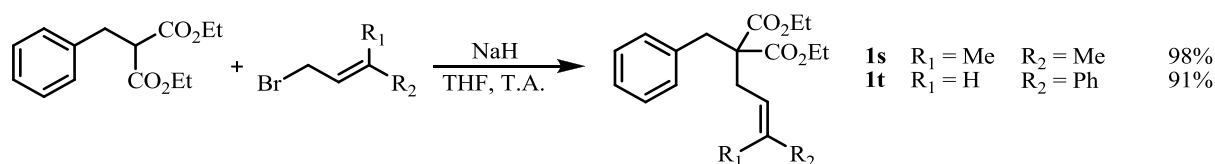


Figure 75 : Synthèses des composés de départ **1s** et **1t**

I.3.2.1.8. Cyclisation de **1s** et **1t** : formation de cycle à 7 chaînons

Lorsque les composés **1s** et **1t** sont mis à réagir avec 1 mol% de triflate de bismuth dans le dichloroéthane, aucune réaction n'est observée ; de même, avec le remplacement du dichloroéthane par le nitrométhane. Avec 5 mol% de catalyseur, on observe l'apparition de traces des produits recherchés **2s** et **2t**. L'utilisation de 10 mol% de Bi(OTf)₃ à reflux dans le nitrométhane permet la synthèse des produits de cyclisation à 7 chaînons, **2s** et **2t**, avec des rendements convenables (Figure 76).

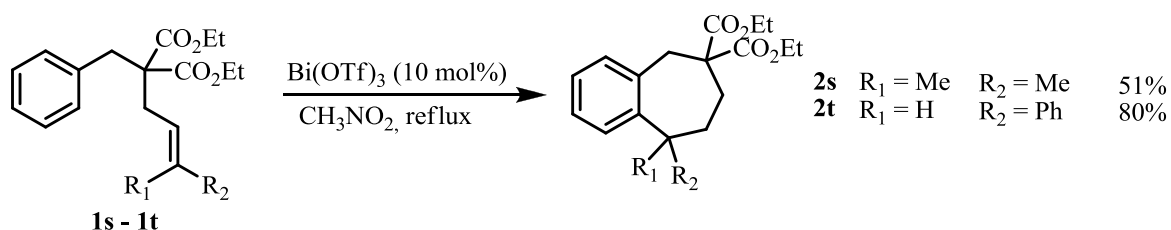


Figure 76 : Formation de cycles à 7 chaînons

Dans le cas du motif prényle dans **1s**, on observe la formation du produit cyclisé **2s** avec un rendement de 51%. Cette réaction étant beaucoup moins favorable que celle de formation de carbocycle à 6 chaînons, nous constatons l'apparition d'une réaction secondaire de lactonisation. Dans cet exemple, ce n'est pas la formation de la γ -lactone mais de la δ -lactone **3s** qui est observée avec un rendement de 49% (Figure 77).

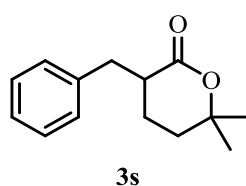


Figure 77 : Produit secondaire de δ -lactonisation de **1s**

Dans le cas du groupement cinnamyle dans **1t**, on obtient le produit de cyclisation intramoléculaire à 7 chaînons avec un rendement de 80%. Or dans ce cas, uniquement ce produit est observé sans aucune apparition de la lactone. Ceci peut-être expliqué par l'encombrement stérique apporté par le groupement phényle, rendant l'attaque par l'ester beaucoup moins aisée (Figure 78).

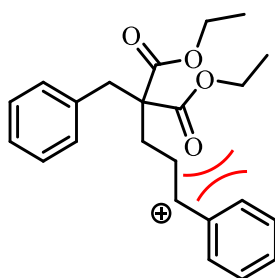


Figure 78 : Phénomène d'encombrement stérique expliquant l'absence de lactonisation

L'utilisation d'une quantité plus importante de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ permet donc d'obtenir l'accès à des structures benzosubéranes, structures très peu décrites par ce type de méthodologie dans la littérature (Figure 28, page 23).

I.3.3. Développement de réactions tandem et cascade

Afin d'apporter une complexité structurale supplémentaire à la méthodologie, nous nous sommes orientés vers l'élaboration de réactions cascade et tandem.

I.2.4.11. Réactions en cascade

I.3.3.1.1. Synthèse des produits de départ

Une réaction en cascade ou domino est une succession de réactions intramoléculaires effectuées lors d'un unique processus chimique.⁸⁹ Elle permet la synthèse en une seule étape de structures polycycliques. En diminuant le nombre d'étapes, purifications ou encore déchets réactionnels, les réactions en cascade ont largement été développées ces dernières années pour la synthèse de structures complexes et s'inscrivent dans le cadre d'une chimie plus respectueuse de l'environnement.⁹⁰

Nous pouvons envisager une réaction en chaîne avec un système aryl/diénique. Les réactions de cyclisation sur des systèmes polyènes ont été étudiées dans la littérature.⁹¹

Nous nous sommes intéressés à un motif diénique susceptible d'effectuer des réactions en cascade, le motif géranyle. Les composés **1u** et **1v** ont été obtenus par substitution nucléophile sur les dérivés maloniques avec de bons rendements (Figure 79).

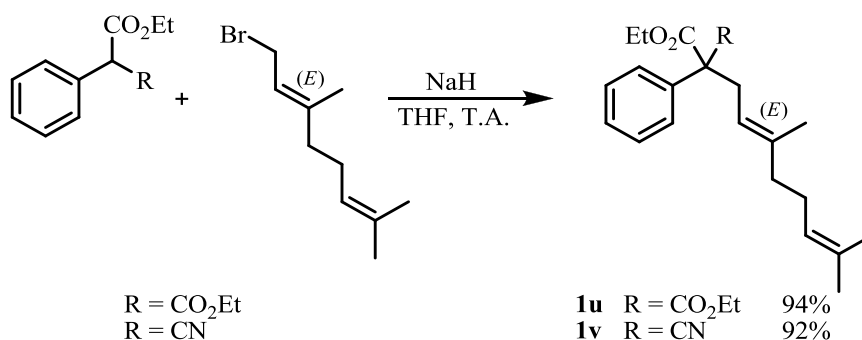


Figure 79 : Synthèse des systèmes aryl-diéniques **1u** – **1v**

Afin d'apporter une diversité structurale supplémentaire, nous nous sommes intéressés à un système aryl-triène. Le substrat **1w** a été synthétisé avec 91% de rendement en deux étapes à partir du malonate de diéthyle auquel est greffé le motif cinnamyle, puis le motif géranyle (Figure 80).

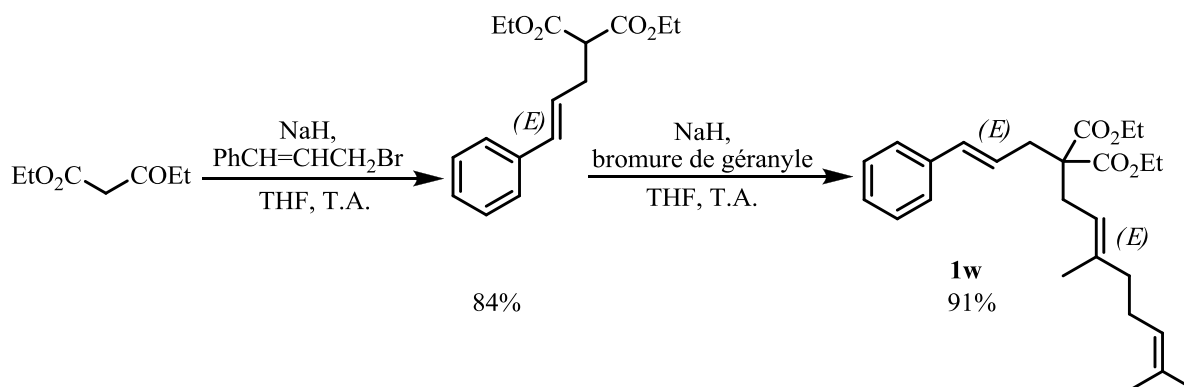


Figure 80 : Synthèse du système aryl-triène **1w**

I.3.3.1.2. Cyclisation de **1u** – **1v** : formation de structures polycycliques par réactions en cascade

Les composés **1u** et **1v** ont été mis en présence de 5 mol% de $\text{In}(\text{OTf})_3$ et $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ dans le nitrométhane à reflux. Un suivi cinétique de la réaction dans le cas de **1u**, permet d'observer la formation et la disparition d'intermédiaires réactionnels puis l'apparition d'un unique produit. Avec un excellent rendement de 93%, nous obtenons un unique diastéréoisomère **2u** avec une jonction de cycle *trans* entre le méthyle et l'hydrogène (Figure 81).

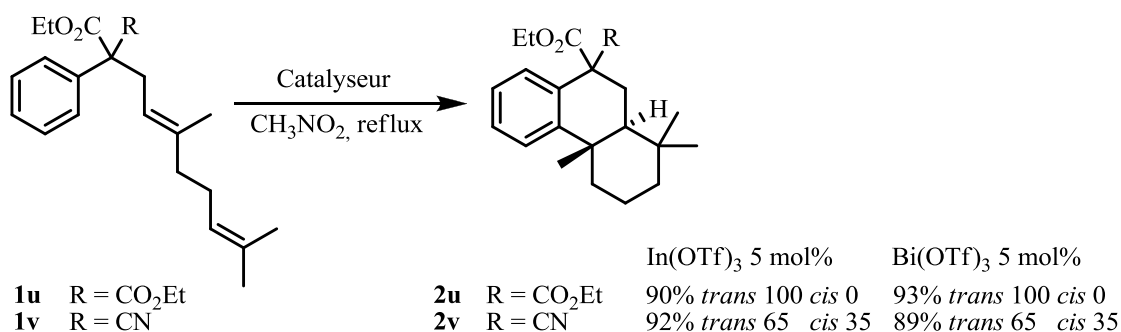


Figure 81 : Réaction en cascade sur des systèmes aryl-diéniques

Dans le cas de **1v**, la réaction est également efficace et nous obtenons deux diastéréoisomères mais toujours une conservation de la jonction *trans*. La différence entre l'activité des deux catalyseurs, triflate d'indium et de bismuth est légère, avec toujours un avantage pour $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (Figure 81).

Les structures tricycliques de **2u** et **2v** ont été analysées par des expériences RMN ^1H , ^{13}C , COESY, NOESY, HSQC, complétées par des analyses de spectroscopie de masse et HRMS. Dans le cas de **2v**, la structure du diastéréoisomère majoritaire a été confirmée par analyse de rayons X, montrant la jonction de cycle en *trans* (Figure 82) et le groupement ester en *trans* du méthyle pour des raisons d'encombrement stérique.

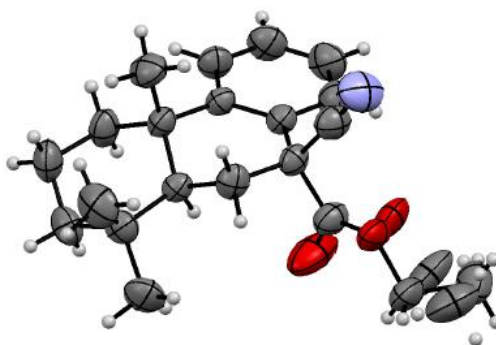


Figure 82 : Structure RX du diastéréoisomère majoritaire de **2v**

Les réactions de cycloisomérisation effectuées avec **1u** et **1v** mettent en jeu deux doubles liaisons et un cycle aromatique. Afin d'augmenter la complexité des structures formées, nous nous sommes aussi intéressés à un système aryl-triénique afin de synthétiser en une étape une structure tétracyclique. Dans les mêmes conditions que pour les tricycles **2u** et **2v** avec

Bi(OTf)₃ comme catalyseur à 5 mol%, le composé **1w** permet d'obtenir en une unique étape, le composé recherché **2w** avec un rendement de 83%. La réaction est, là encore ; diastéréosélective avec la formation en une étape de trois liaisons carbone-carbone et le contrôle de quatre centres stéréogènes (Figure 83), travaux effectués en collaboration avec Julien Godeau au sein du laboratoire pour une meilleur compréhension des cycloisomérisation des systèmes polyéniques.^{64, 92}

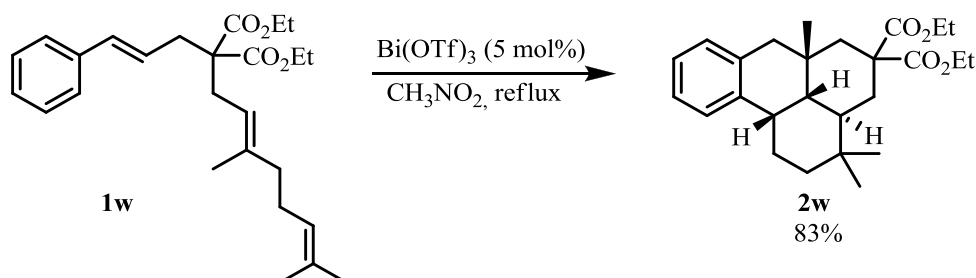


Figure 83 : Réaction en cascade du système aryl-triène **1w**

La structure **2w** a été confirmée par expériences RMN ¹H, ¹³C, COESY, NOESY, HSQC complétées par des analyses de spectroscopie de masse et HRMS, ainsi que par analyse des RX (Figure 84).

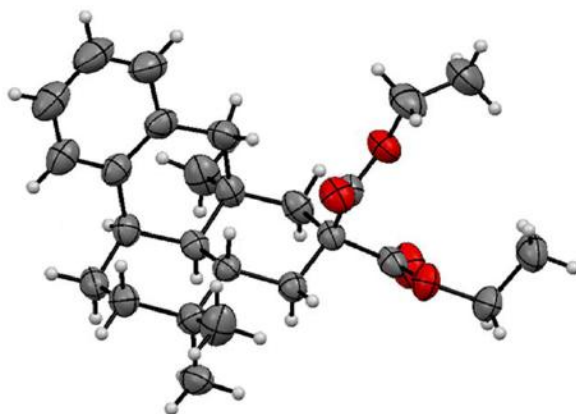


Figure 84 : Structure RX de **2w**

Cependant, on notera la migration d'un groupement méthyle lors du processus de cycloisomérisation amenant à la formation des composé **2w** au lieu de composés attendus sans migration, les isomères de mono-cyclisation **2w'** et le composé de bis-cyclisation **2w''** (Figure 85).

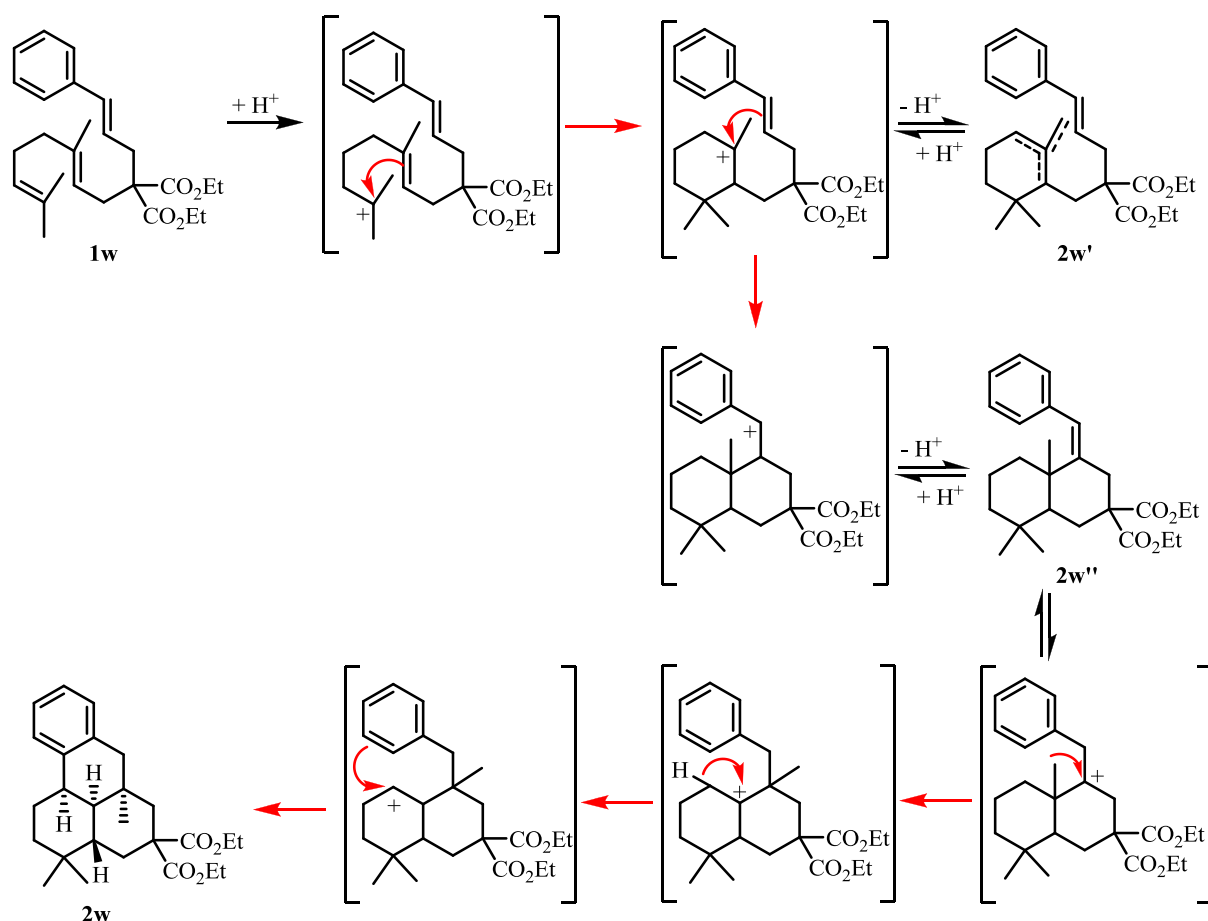


Figure 85 : Mécanisme carbocationique de la polycyclisation de *(E,E)*-**1w**

Ce phénomène ainsi que les aspects mécanistiques théoriques des différentes réactions seront traités en détail dans un paragraphe ultérieur.

I.3.3.2. Réaction tandem

I.3.3.2.1. Synthèse des produits de départ

Contrairement aux réactions en cascade mettant en jeu plusieurs réactions dépendantes les unes des autres par enchaînements de celles-ci, les réactions tandem permettent d'effectuer, en une étape, plusieurs réactions indépendantes les unes des autres.

Nous avons synthétisé des composés aromatiques possédant plusieurs motifs oléfine afin d'effectuer des réactions de cyclisation intramoléculaire indépendantes. A partir du phénylacétate d'éthyle, il a été possible de greffer deux groupements prényle par substitution nucléophile. Le substrat **1x** a été obtenu avec un rendement de 94% (Figure 86).

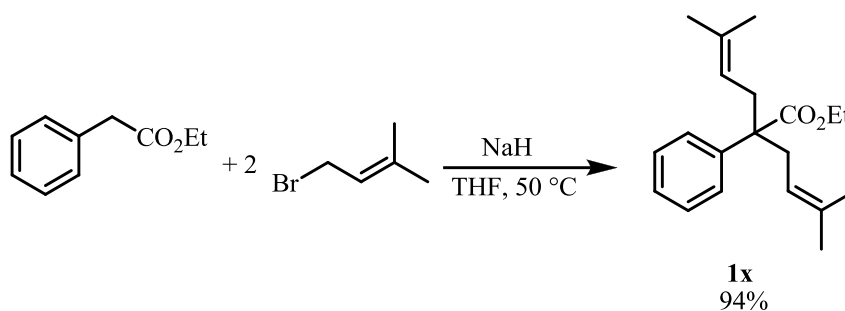


Figure 86 : Synthèse du composé de départ **1x**

Nous avons aussi préparé le substrat **1y** avec la présence de deux groupements allyliques différents, avec un motif métallyle et un motif prényle. A partir du composé **1c**, on effectue une réaction de substitution nucléophile afin d'y insérer le motif prényle avec un rendement de 87% pour **1y** (Figure 87).

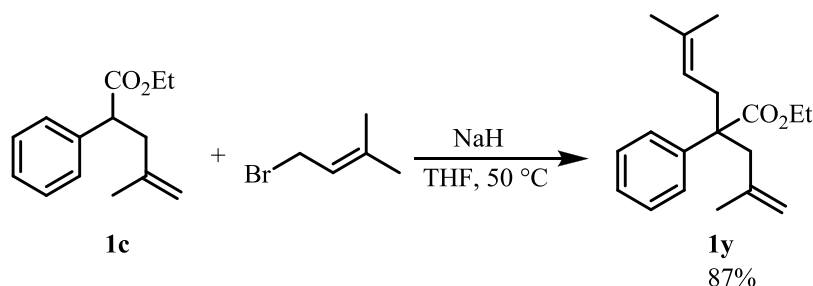


Figure 87 : Synthèse du composé de départ **1y**

*1.3.3.2.2. Cyclisation de **1x** - **1y** : formation de structures polycycliques par réaction tandem*

Notre laboratoire a montré que les catalyseurs type triflate et triflimidure métalliques pouvait conduire à une réaction de cycloisomérisation à 6 chaînons (Figure 88).

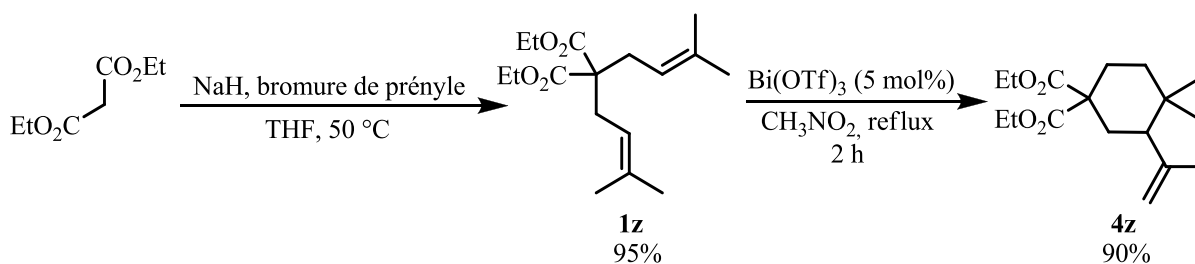


Figure 88 : Cycloisomérisation du diènes-1,6 catalysée par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$

Classiquement développée avec $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$,¹⁶ le triflate de bismuth s'avère aussi efficace pour ce type de cycloisomérisation avec un rendement en **4z** de 90%.

Lorsqu'un des groupements esters est remplacé par un groupement phényle, nous n'observons pas, avec $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, une réaction de cycloisomérisation de diène-1,6, mais une double réaction de cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts avec un rendement en **2x** de 68%, comme ce qui avait été observé auparavant avec $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$ (Figure 89).

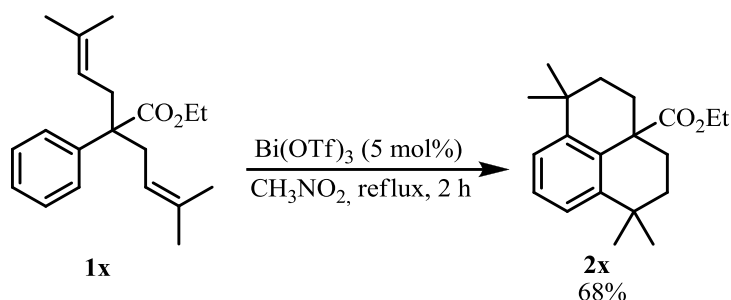


Figure 89 : Réaction tandem de double Friedel-Crafts à partir de **1x**

Lorsqu'un des deux groupements prényle est remplacé par un groupement métallyle dans **1y**, nous sommes en présence d'une possible réaction secondaire de lactonisation. La formation du cycle à 6 chaînons étant privilégiée par rapport à la formation de lactone à 6 et la réaction de lactonisation à 5 chaînons par rapport à la carbocyclisation à 5, il a été possible de synthétiser sélectivement, à partir **1y** et grâce à ces deux réactions de nature différente un composé tricyclique de type *spiro* avec un rendement de **2y** de 84% (Figure 90).

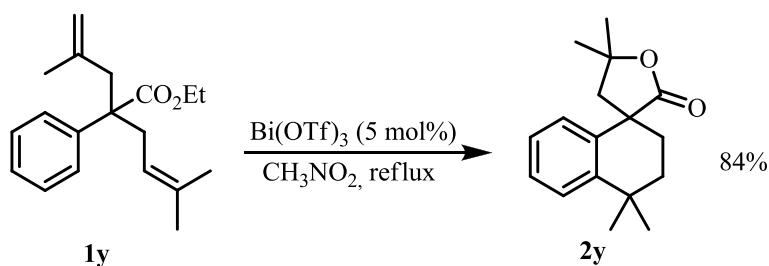


Figure 90 : Réaction tandem Friedel-Crafts / lactonisation de **1y**

I.3.4. Aspects mécanistiques

I.2.4.12. Mécanismes proposés

Le mécanisme de la catalyse par des superacides de Lewis et plus particulièrement par des triflates métalliques est encore, de nos jours, au centre de nombreuses discussions. Nous pouvons envisager trois mécanismes différents d'activation des doubles liaisons par ces catalyseurs :

- Formation d'une liaison carbone-métal
- Formation *in situ* d'acide triflique
- Catalyse par un acide de Lewis assisté par H₂O

I.2.4.13. Formation d'une liaison carbone-métal

Les triflates métalliques sont des acides de Lewis et possèdent une lacune électronique apte à capter et former une liaison carbone-métal avec les électrons π d'une double liaison. Ceci génère la formation d'une espèce carbocationique amorçant ainsi la réaction de cyclisation intramoléculaire de Friedel-Crafts (Figure 91).

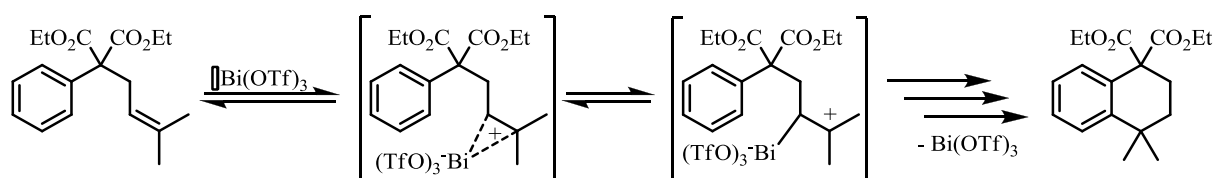


Figure 91 : Proposition d'activation d'une oléfine par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$

La formation de liaisons carbone-bismuth est possible avec l'existence d'espèces comme BiPh_3 . La liaison C-Bi ainsi que sa longueur a été observée par cristallographie sur divers exemples.⁹³

Un suivi par RMN de la réaction de cyclisation de **1a** en **2a** n'a montré aucun signe d'éventuelles formations de liaisons C-Bi.

Cependant, le choix d'une base encombrée, la 2,6-diterbutylpyridine, non coordinante au bismuth (III) par son encombrement stérique, inhibe totalement la réaction (Figure 92). Cette observation met à mal cette première approche de formation d'une liaison C-Bi pour la formation d'un carbocation tertiaire. L'approche d'une catalyse faisant intervenir un acide de Brønsted semble être privilégiée.

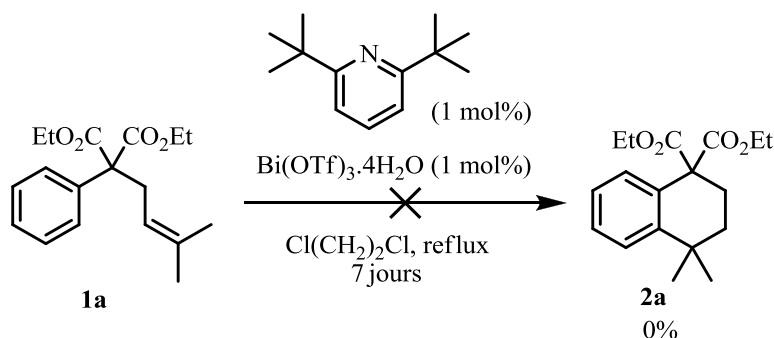


Figure 92 : Inhibition de la réaction de cyclisation de **1a** par la 2,6-diterbutylpyridine

1.3.4.1.1. Formation *in situ* d'acide triflique

De nombreuses études mettent en doute ce premier modèle et prônent la génération d'un proton acide à partir d'un superacide de Lewis.⁹⁴ Cette formation d'une entité acide de Brønsted peut-être expliquée par le phénomène d'hydrolyse du catalyseur (Figure 93).

Généralité :



Cas du triflate de bismuth :



Figure 93 : Proposition de formation d'acide triflique

Ce phénomène pouvant se produire en milieu aqueux et en présence de ligand faiblement coordonnant, on peut déterminer une constante d'hydrolyse pK_h , spécifique à chaque complexe

métallique. Or Spencer^{94b} puis Kobayashi⁹⁵ ont montré une corrélation directe entre le pK_h et les rendements obtenus avec différents triflates métalliques dans des réactions de type Michael ou encore d'aldolisation.

Or la présence d'eau est indispensable. Malgré des conditions anhydres, nous observons la réaction de cyclisation de **1a** en **2a**. Les deux sources d'eau potentielles sont les traces dans le solvant et l'eau présente dans le catalyseur commercial. Nous avons procédé à différentes techniques de séchage du solvant et du catalyseur (Tableau 8).

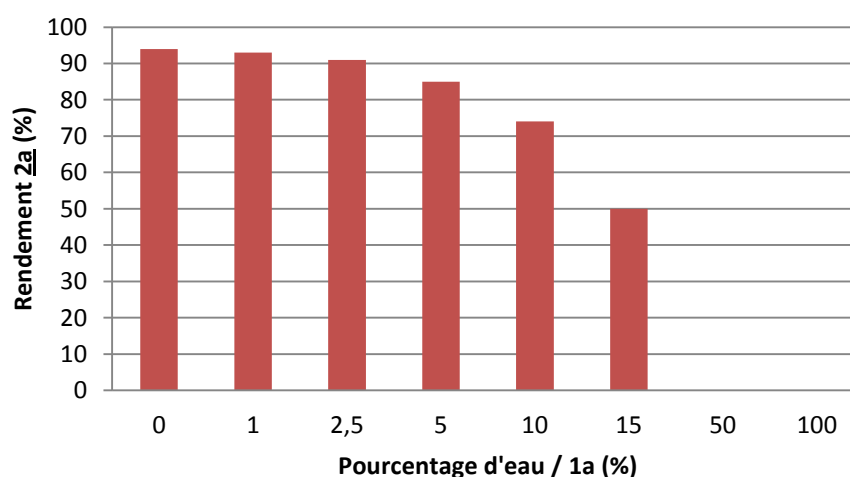
Tableau 8 : Cyclisation de **1a** selon la méthode de séchage du solvant et du catalyseur
Bi(OTf)₃.4H₂O

Méthode de séchage	Rdt 2a (%)
-	94
CaCl ₂	94
Tamis moléculaire 4Å	94
Tamis moléculaire 3Å	0

^a **1a** (1M), Bi(OTf)₃ 1 mol%, Cl(CH₂)₂Cl, reflux, 2 h

La réaction de cyclisation de **1a** est efficace lorsque le 1,2-dichloroéthane est utilisé directement. Un séchage au dichlorure de calcium et au tamis moléculaire 4Å ne change pas l'activité du catalyseur. Par contre, le tamis moléculaire 3Å semble éliminer l'ensemble des traces d'eau ce qui inhibe la réaction. Des traces d'eau paraissent donc être nécessaires pour mener la réaction.

Nous nous sommes intéressés à l'influence de la quantité d'eau sur l'efficacité de la réaction de cyclisation de **1a**, par ajout de quantité croissante d'eau dans le dichloroéthane (Figure 94).



^a **1a** (1M), Bi(OTf)₃ 1 mol%, Cl(CH₂)₂Cl, reflux, 2 h

Figure 94 : Influence de la quantité d'eau ajoutée sur la cyclisation de **1a**^a

Dans des proportions faibles, l'eau permet d'obtenir de bons rendements de **2a** dans les conditions de la réaction modèle. Cependant, plus la quantité d'eau augmente dans le milieu moins la réaction est efficace. Ceci peut s'expliquer par une désactivation du catalyseur dans le milieu.

Nous avons cherché à prouver que l'eau présente dans le catalyseur était bien celle pouvant fournir le proton responsable de la réaction de cyclisation intramoléculaire de Friedel-Crafts.

Nous avons synthétisé dans un premier temps un catalyseur possédant uniquement des molécules de D₂O en lieu et place des molécules de H₂O présentes dans le catalyseur commercial. A partir du Bi(OTf)₃.0,3CH₃CN synthétisé par voie ultrason,⁸⁰ il est possible d'effectuer un échange entre les molécules d'acétonitrile et d'eau deutérée. Comme l'eau deutérée est en large excès, nous obtenons statistiquement le remplacement des molécules d'acétonitrile par D₂O. L'évaporation de l'excès de D₂O suivie d'un séchage de la poudre obtenue au four à boule pendant 24 h permet d'obtenir le catalyseur possédant une solvation par D₂O. En conservant le tout sous atmosphère inerte, on utilise alors les 50 mol% de triflate de bismuth et on remplace le dichloroéthane par du chloroforme deutéré (Figure 95). La cyclisation de **1a'** prévoyait donc la préparation du composé cyclisé monodeutééré **2a'**.

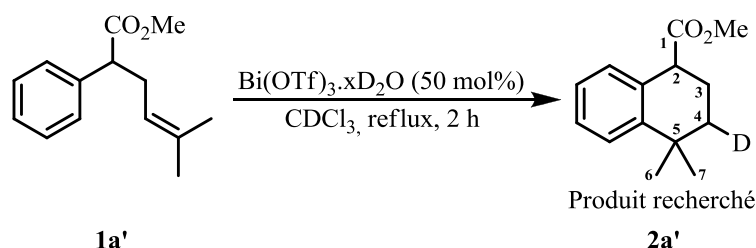


Figure 95 : Expérience proposée d'incorporation de deutérium

Afin d'observer une deutération efficace, nous avons choisi de travailler avec une quantité importante de triflate de bismuth deutéré, car la réaction étant catalytique, l'étape de réaromatisation dans la réaction de Friedel-Crafts régénère un proton. Le composé **1a'** a ainsi été cyclisé en **2a'** avec un rendement quantitatif. Toutefois, nous observons par RMN ¹H, la deutération du composé sur plusieurs positions, la position 4 et les positions 6 et 7 (

Figure 96).

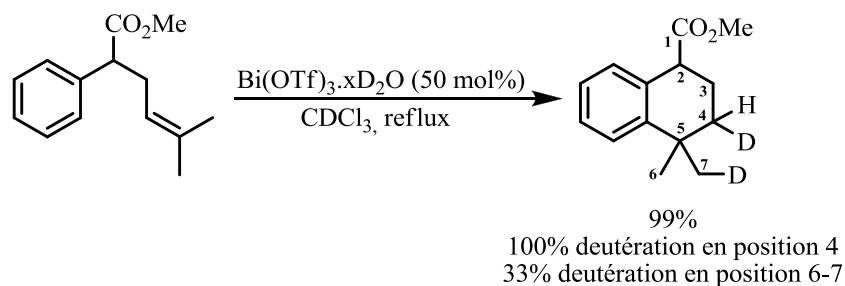
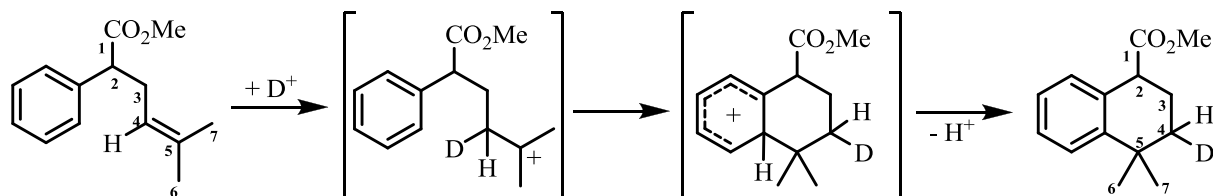


Figure 96 : RMN ¹H de l'expérience de deutération

Quatre signaux sont affectés par la deutération. Le carbone C-4, comme nous l'attendions, est totalement deutéré. La première étape du mécanisme semble être la deutération de la position C-4, qui forme le carbocation sur la position C-5. En effet, si une liaison C-Bi se forme sur le carbone 4, il est peu probable que cette position ait été totalement deutérée, notamment à cause du phénomène de réaromatisation (Figure 97).

Mécanisme protique



Mécanisme acide de Lewis

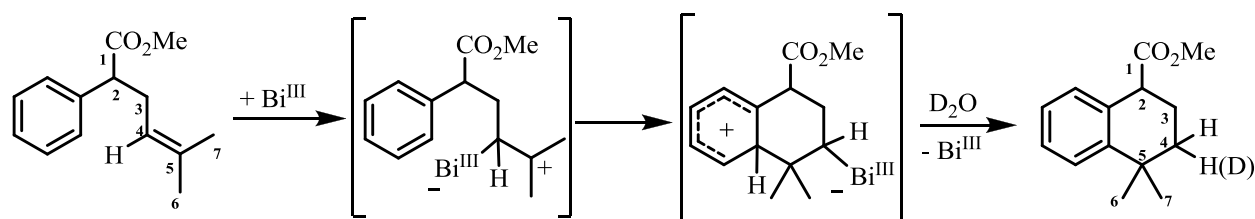


Figure 97 : Comparaison des mécanismes protiques et acide de Lewis lors de la deutération

Cependant, l'analyse du spectre RMN indique qu'à la deutération en C-4 s'ajoute la deutération sur les deux méthyles portés par les carbones 6 et 7. Ceci peut-être expliqué par un phénomène d'isomérisation de la double liaison au moment de la formation du carbocation, par élimination d'un des hydrogènes des méthyles en positions 6 et 7 (Figure 98).

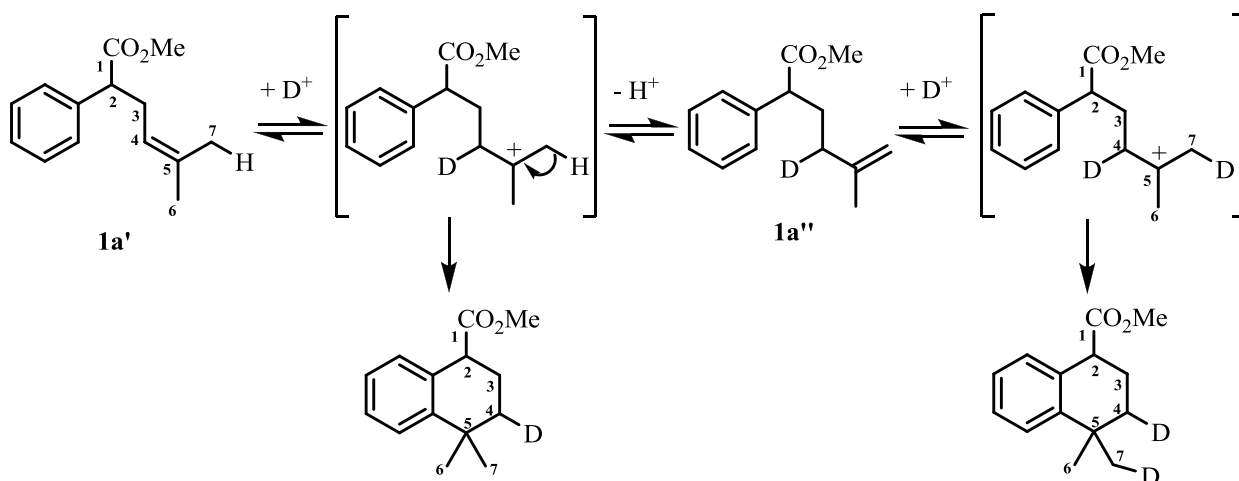


Figure 98 : Phénomène d'isomérisation de la double liaison

Cette succession d'équilibres permet d'expliquer la formation des produits deutérés observés (Figure 98). Nous avons souhaité prouver la formation de l'intermédiaire 1a'', ainsi que l'éventuel équilibre entre 1a' et 1a''. La réaction étant extrêmement rapide, il n'a pas été possible, dans les conditions de la réaction modèle, d'observer la formation de l'intermédiaire

1a''. Nous nous sommes alors penchés sur un cas spécifique, qui nous a aussi intéressés dans le chapitre 3, de réaction d'isomérisation de double liaison.

Dans le cas du 1-méthoxy-4-(3-méthylbut-3-ényl)benzène **5a**, nous sommes en présence du motif prényle sur le noyau aromatique. La cyclisation à température ambiante de **5a** n'est pas observée à cause de la désactivation de la position en *mé*ta par le groupement méthoxy. Nous observons la formation d'un produit **5b** dû à l'isomérisation de la double liaison. Afin de vérifier cet éventuel équilibre, nous avons effectué la réaction dans le sens inverse en préparant **5b**⁹⁶ et en comparant les proportions d'isomères obtenus.

Les deux expériences confirment que quelque soit le composé de départ **5a** ou **5b**, nous obtenons la même proportion d'isomères **5a** : **5b** de 85 : 15 (Figure 99), montrant ainsi la possibilité de l'équilibre en présence de Bi(OTf)₃. Ceci permet également d'expliquer les résultats de la deutération de **2a'** avec l'isomérisation de la double liaison et la deutération partielle de C6 et C7.

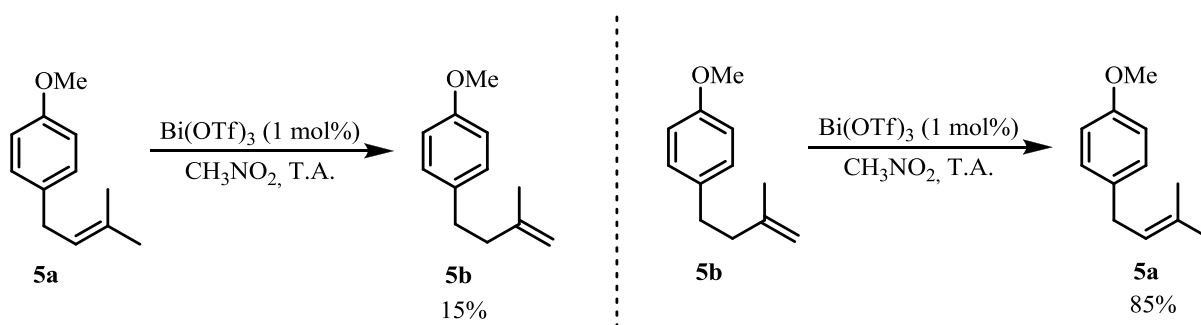


Figure 99 : Equilibre d'isomérisation

Concernant le rôle du proton nécessaire pour l'activation de l'oléfine, des tests ont été effectués avec l'acide triflique. La réaction de cyclisation de **1a** en **2a** avec HOTf (1 mol%) est à la fois aussi efficace et rapide qu'avec Bi(OTf)₃. La seule différence entre les catalyseurs apparaît lors des réactions en cascade et lors de l'utilisation du système aryl-diénique **1u**. En présence de 5 mol% d'acide triflique au lieu du triflate de bismuth, on observe une diminution de 21% du rendement en **2u** (Figure 100). La différence provient de la formation plus importante de produits de dégradation.

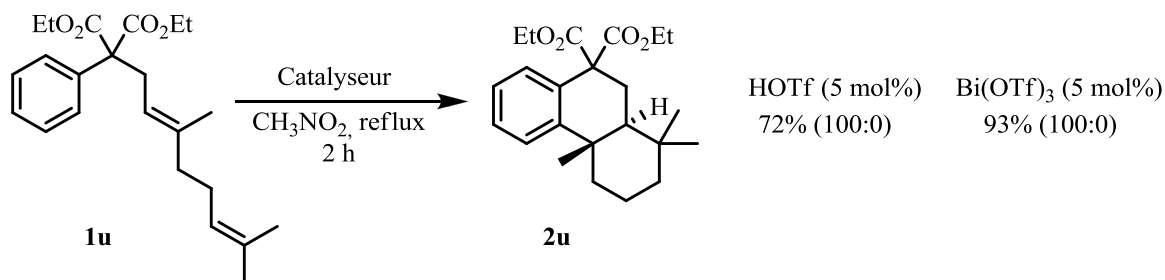


Figure 100 : Comparaison Bi(OTf)₃ / HOTf dans la réaction cascade de **1u**

La formation *in situ* d'acide triflique, pouvant provenir de la réaction d'hydrolyse du triflate de bismuth en présence d'eau (Figure 93, page 62), pourrait expliquer la catalyse observée.

Des calculs DFT ont été réalisés en collaboration avec l'équipe de S. Humbel de l'université d'Aix-Marseille, sur les processus d'hydratation et d'hydrolyse de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$. Sur la base de calcul par B3LYP def2-TZVP, nous constatons que la formation de HOTf est énergétiquement très défavorable comparé au phénomène d'hydratation (Figure 101). Des calculs approfondis ont été récemment publiés dans ce sens par notre équipe.⁹²

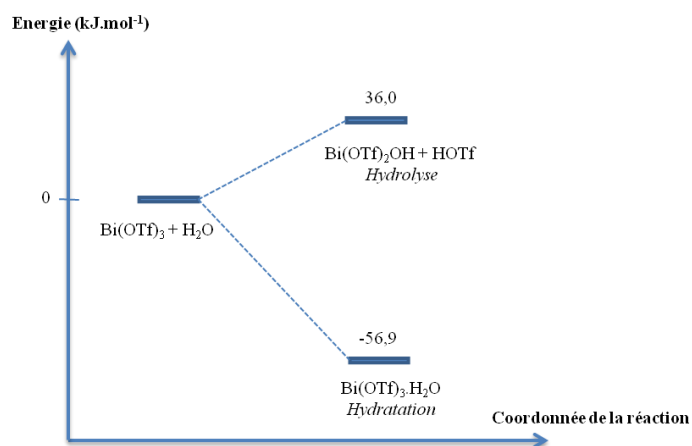


Figure 101 : Etude théorique énergétique hydrolyse vs hydratation

Ces résultats semblent nous orienter vers un mécanisme d'hydratation de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, pouvant passer par une catalyse par un acide de Lewis hydraté.

1.3.4.1.2. Catalyse par un acide de Lewis assistée par H_2O

En présence d'eau, le phénomène d'hydratation du triflate de bismuth peut intervenir. Le processus passerait alors par une catalyse assistée par un acide de Lewis hydraté. Le catalyseur étant hydraté, les molécules d'eau sont coordonnées au centre métallique et leur acidité en serait à la fois renforcée et contrôlée par Bi (III) (Figure 102).

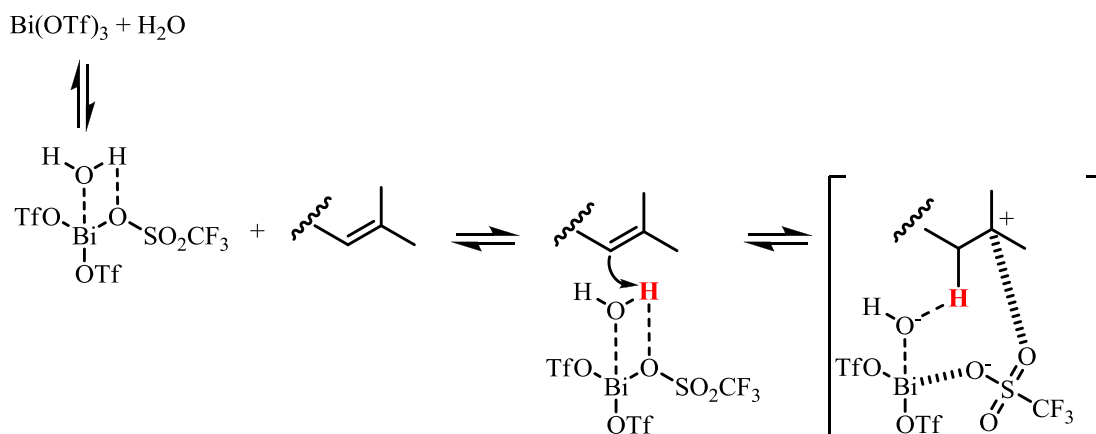


Figure 102 : Proposition de mécanisme de catalyse par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ hydraté

Lors de l'étude théorique de la réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'oléfines non activées effectuée au laboratoire,^{58b} il a été montré que la coordination du catalyseur sur un alcool générait un proton bien plus acide dans le cas du triflate d'aluminium que le proton généré par le trichlorure d'aluminium. Par analogie, le remplacement d'un alcool par une molécule d'eau est envisageable afin de disposer d'un proton *in situ*. Nous proposons donc le mécanisme d'hydroarylation de **1a** en **2a** suivant (Figure 103).

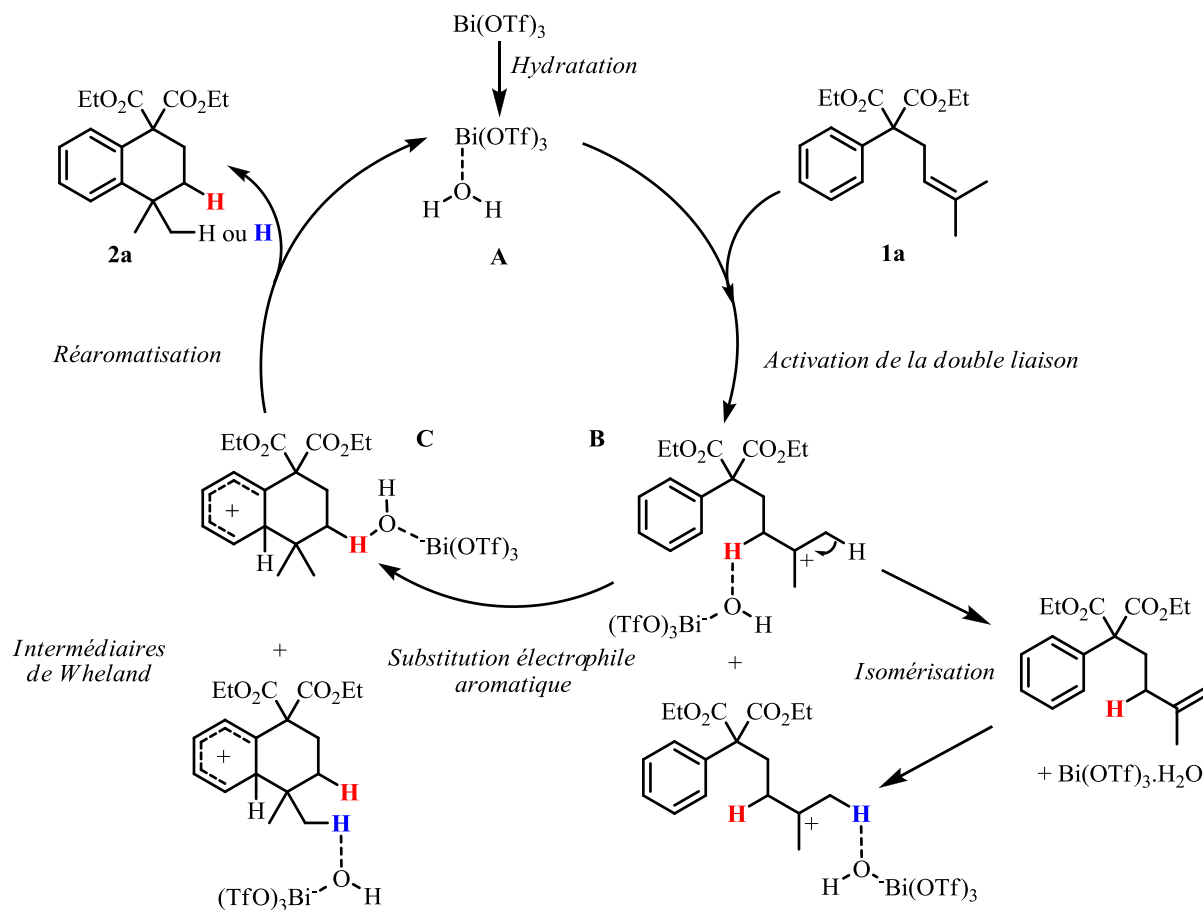


Figure 103 : Proposition de mécanisme d'hydroarylation de **1a**

L'hydratation du triflate de bismuth par une molécule d'eau, thermodynamiquement favorable, permet de former *in situ* une espèce acide **A** susceptible d'activer la double liaison. Soit le triflate de bismuth est commercial et le catalyseur est déjà hydraté soit des traces d'eau sont nécessaires pour activer le catalyseur. L'isomérisation de la double liaison dans **B**, observée par l'expérience de deutération, se produit sans incidence dans le cas de **1a**, car les deux isomères conduisent au même produit final **2a**.

L'intermédiaire **B** permet la substitution électrophile aromatique afin d'atteindre les intermédiaires de Wheland **C**, suivie par une étape de réaromatisation, puis de libération d'un proton formant **2a** et régénération du triflate de bismuth hydraté.

1.2.4.14. Modélisation moléculaire

Le rôle de l'eau et de l'espèce acide de Brönsted pouvant en résulter ont pu être mis en avant au cours des réactions de cyclisation intramoléculaire. Cependant, afin d'affiner les modèles, il a été nécessaire d'évaluer d'autres phénomènes comme la compétition avec les réactions de lactonisation ou encore la formation des polycycles par réaction tandem. L'outil qui a principalement été utilisé est la modélisation moléculaire.

Nous nous sommes principalement intéressés dans un premier temps aux réactions de compétition entre la cyclisation intramoléculaire de Friedel-Crafts et la réaction de lactonisation. Expérimentalement, on note que selon la taille des cycles formés, cette compétition est plus ou moins importante. Nous avons donc procédé à la comparaison de ces phénomènes par le calcul des énergies d'activation et des énergies des produits finaux.

Nous avons pris pour base de travaux, les principales étapes de la réaction de Friedel-Crafts avec l'activation de la double liaison par un proton pour simplification, puis formation des carbocations et formation des intermédiaires de Wheland, suivi d'une réaromatisation. Pour la formation de la lactone, nous nous sommes basés sur le mécanisme proposé par Lloyd-Jones⁸⁷ présenté précédemment, également par une catalyse protique (Figure 66).

1.3.4.1.3. Méthodes de calculs théoriques

Les calculs théoriques ont été effectués par le Dr Fontaine-Vive, responsable du service modélisation au sein de la Plateforme Technologique de Chimie (PTFC) de l'Institut de Chimie de Nice. Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel GAUSSIAN 03, en utilisant la méthode de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) avec la fonctionnelle d'échange-corrélation B3LYP et les bases 6-31+G (d,p). Les effets de solvant du nitrométhane ont été modélisés par le modèle du continuum polarisable (PCM). Les intermédiaires réactionnels (IR) ainsi que les états de transition (TS) du mécanisme proposé correspondent à des points stationnaires sur la surface d'énergie potentielle et sont caractérisés par le calcul des fréquences de vibrations : les IR n'ont que des fréquences positives et les TS ont une seule fréquence négative correspondant à la coordonnée de réaction.

1.3.4.1.4. Hydroarylation à 5 chaînons vs lactonisation à 5 chaînons

Afin de simplifier les calculs, un modèle **1m'** avec un seul ester méthylique a été utilisé. Les dérivés allyliques sont choisis pour évaluer différentes tailles de cycles.

Le premier cas étudié est celui de la réaction de compétition entre la formation d'une lactone à 5 chaînons **3m'** et l'hydroarylation à 5 chaînons **2m'**. Nous pouvons comparer les deux phénomènes aussi bien au niveau thermodynamique avec les énergies des produits de départ et d'arrivée ainsi que le niveau des cinétiques, avec les différents intermédiaires réactionnels et états de transition correspondants (Figure 104).

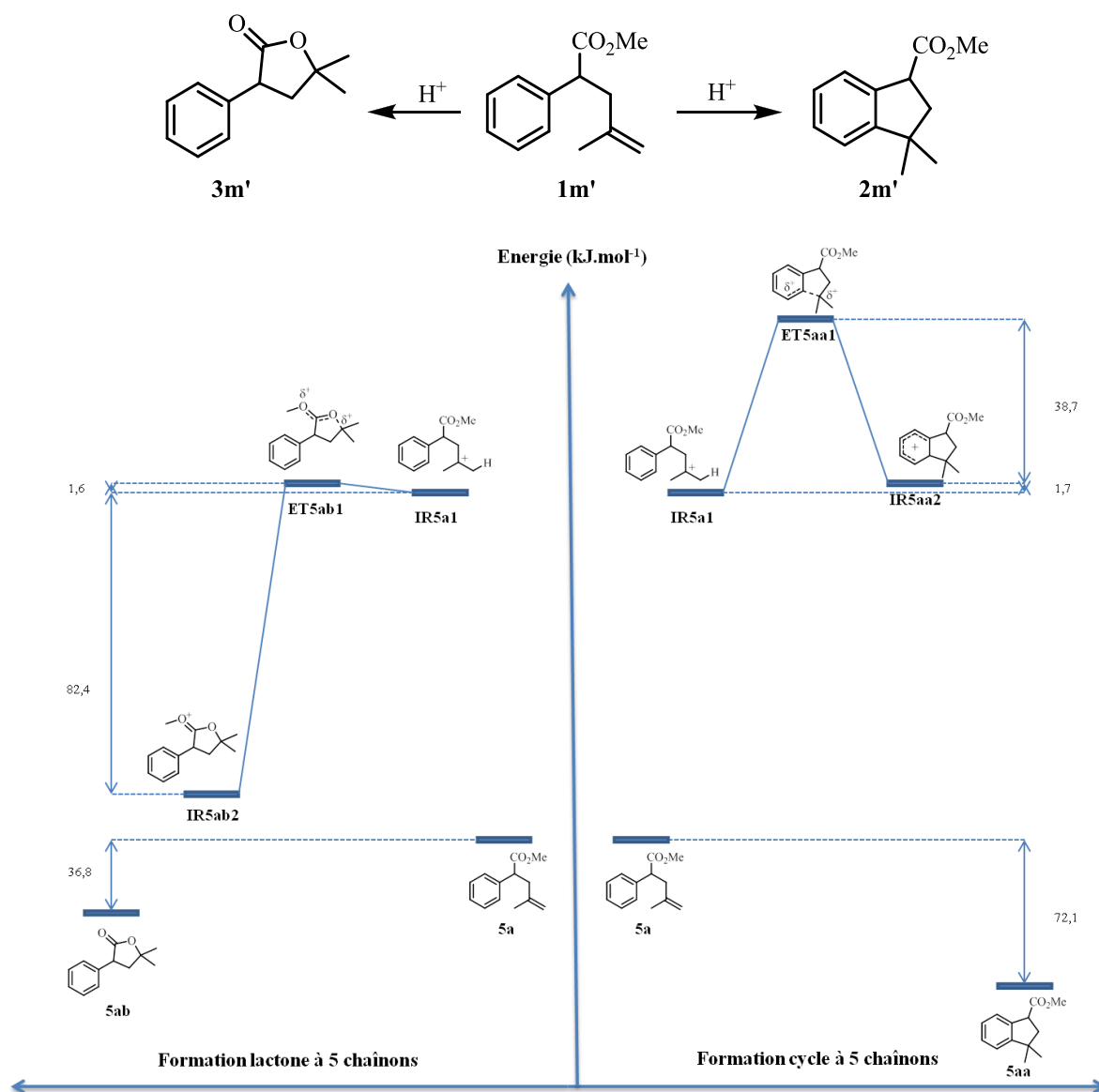


Figure 104 : Compétition hydroxylation à 5 chaînons vs lactonisation à 5 chaînons

Au niveau thermodynamique, le carbocycle à 5 chaînons **2m'** est plus stable que la lactone **3m'**. Le premier intermédiaire réactionnel observé **IR1m'** est identique aussi bien pour la réaction de cyclisation de Friedel-Crafts que pour la réaction de lactonisation. C'est au niveau de l'état de transition (ET) que se joue la première différence, avec une demande énergétique très faible de $1,6 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour atteindre **ET3m'** de la lactone. Le carbocycle à 5 chaînons nécessite une énergie de $40,4 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour atteindre **ET2m'**. De plus, le second intermédiaire observé **IR3m'** est thermodynamiquement plus stable dans le cas de la lactone que dans le cas de la réaction de Friedel-Crafts avec **IR2m'**.

Il est ainsi possible d'expliquer à l'aide de ces calculs, que la formation de la lactone **3m'** est très largement favorisée par rapport au carbocycle à 5 chaînons, résultats confirmés expérimentalement.

1.3.4.1.5. Hydroarylation à 6 chaînons vs lactonisation à 6 chaînons

Dans le cas des réactions de cyclisation de **1a**, le motif prényle a montré une sélectivité complète vers la carbocyclisation en **2a**, sans formation de lactone (Figure 46, page 73). Les calculs confirment, là-encore, cette sélectivité avec le produit modèle **2a'** qui répond à la fois aux critères cinétiques et thermodynamiques (Figure 105).

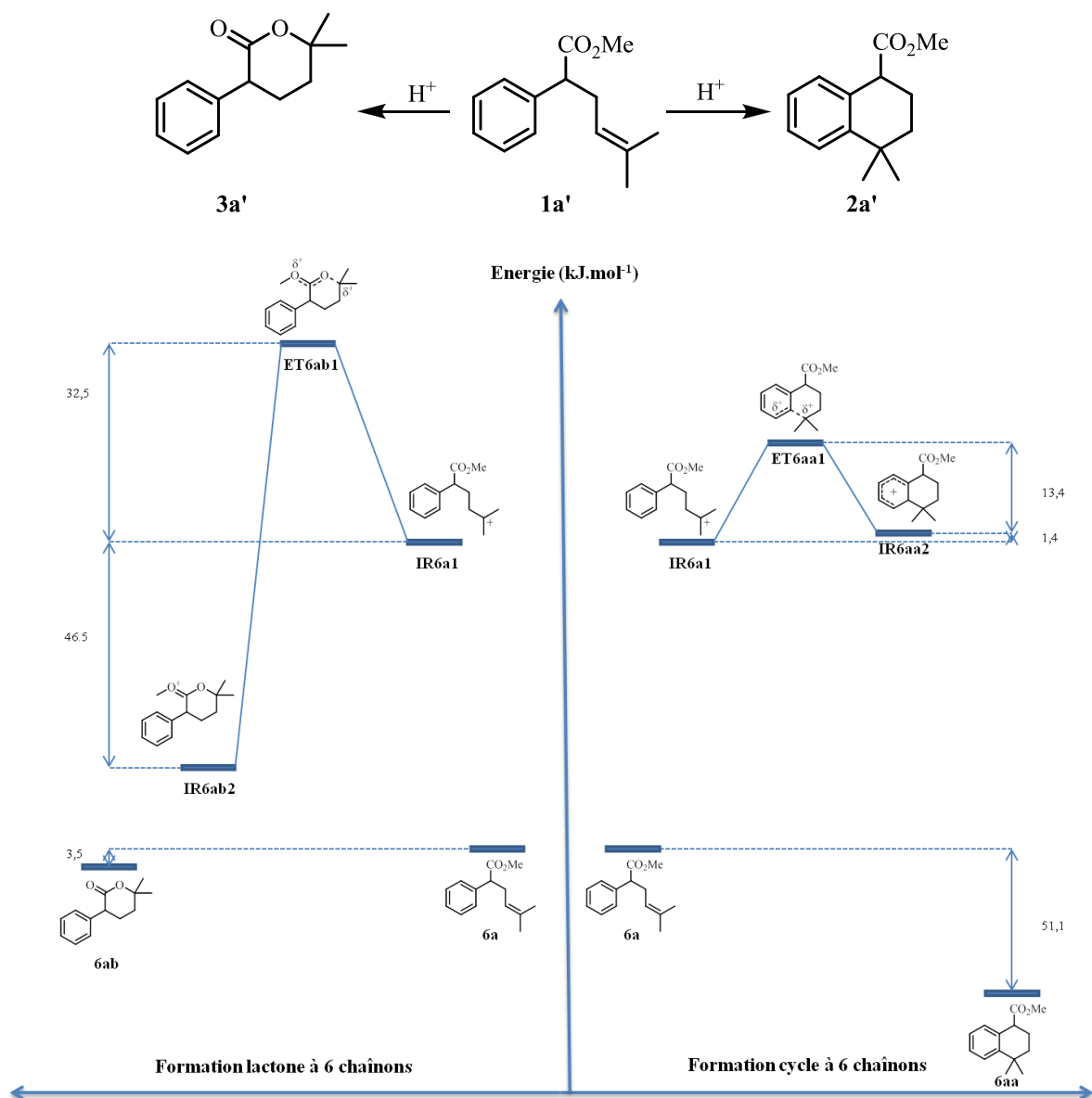


Figure 105 : Hydroarylation à 6 chaînons vs lactonisation à 6 chaînons

Le produit **2a'** est beaucoup plus stable que le produit de lactonisation **3a'**. Le premier intermédiaire réactionnel **IR1a'** est identique dans les deux mécanismes. Il faut fournir deux fois plus d'énergie pour atteindre **ET3a'** que **ET2a'**. Cette différence d'énergie d'activation de la réaction est déterminante et permet d'expliquer la formation exclusive du composé **2a'**.

I.3.4.1.6. Hydroarylation à 7 chaînons vs lactonisation à 7 chaînons

La réaction de cyclisation à 7 chaînons a été possible avec **1s** en présence de 10 mol% de triflate de bismuth (Figure 76, page 55). Expérimentalement, la présence d'un groupement ester en position benzylique n'a pas été examinée. Nous nous sommes intéressés à ce cas non étudié expérimentalement (Figure 106).

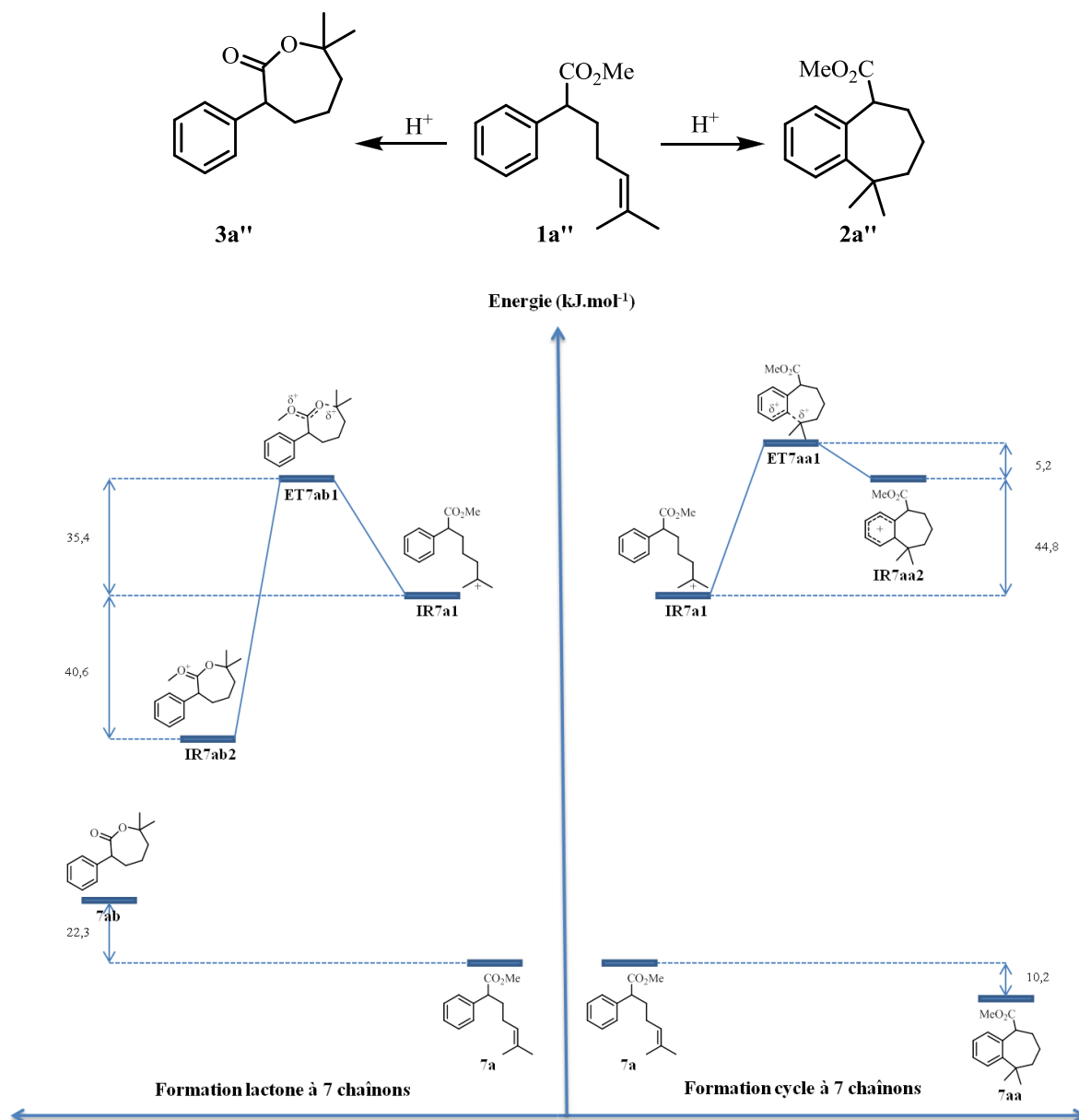


Figure 106 : Hydroarylation à 7 chaînons vs lactonisation à 7 chaînons

Le produit de lactonisation **3a''** n'est pas thermodynamiquement favorable. Les états de transition **ET2a''** et **ET3a''** ont des énergies d'activation élevées avec respectivement plus de 50 kJ.mol⁻¹ et 35 kJ.mol⁻¹. Sur la base des calculs théoriques, il est difficile de discriminer les deux processus. Il est prévisible que la réaction aboutisse au produit thermodynamique de carbocyclisation **2a''** en procédant à température élevée.

I.3.4.1.7. Hydroarylation à 7 chaînons vs lactonisation à 6 chaînons

A partir du produit **1s**, il est possible d'effectuer une réaction de cyclisation à 7 chaînons et une lactone à 6 chaînons (Figure 107). Expérimentalement, on observe un mélange de 53 % de produit d'hydroarylation **2s** et 47 % de lactone **3s** (Figure 77, page 55).

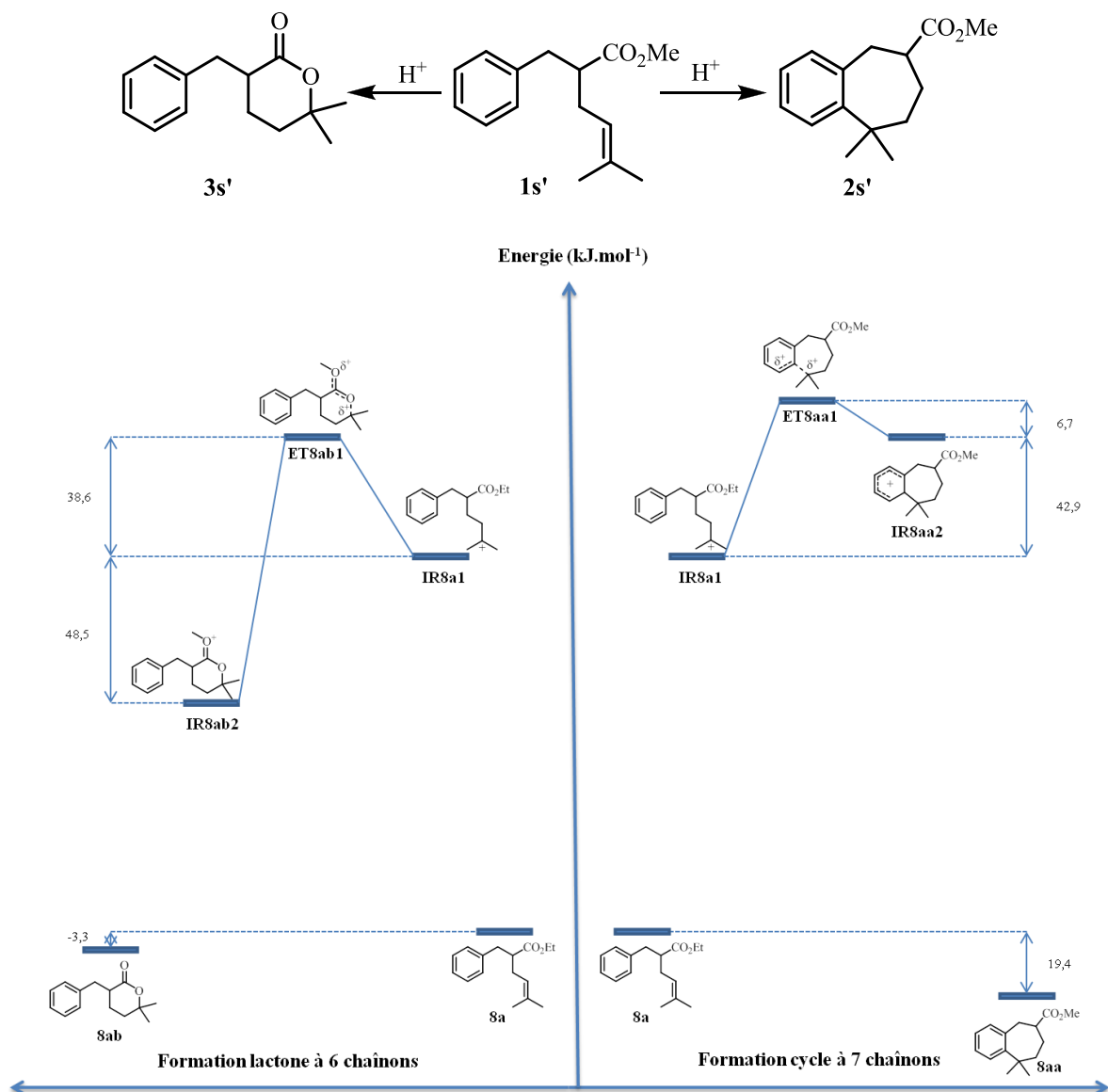


Figure 107 : Hydroarylation à 7 chaînons vs lactonisation à 6 chaînons

Les produits du modèle, **2s'** et **3s'**, sont thermodynamiquement stables avec une stabilité plus importante pour **2s'**. Au niveau des états de transition **ET2s'** et **ET3s'**, les énergies d'activation sont élevées mais comparables. Aussi bien en termes de thermodynamique que de cinétique, l'ensemble des niveaux d'énergie des états de transition et des produits formés sont proches, ce qui explique les résultats expérimentaux.

I.3.4.1.8. Hydroarylation à 6 chaînons vs lactonisation à 5 chaînons

Nous avons pu également comparer les réactions de carbocyclisation à 6 chaînons et la lactonisation à 5 chaînons (Figure 108). Expérimentalement, nous observons par réaction à partir de **1o**, un mélange équimolaire de produits **2o** et **3o** (Figure 68, page 51). Nous avons choisi la molécule **1o'** comme modèle.

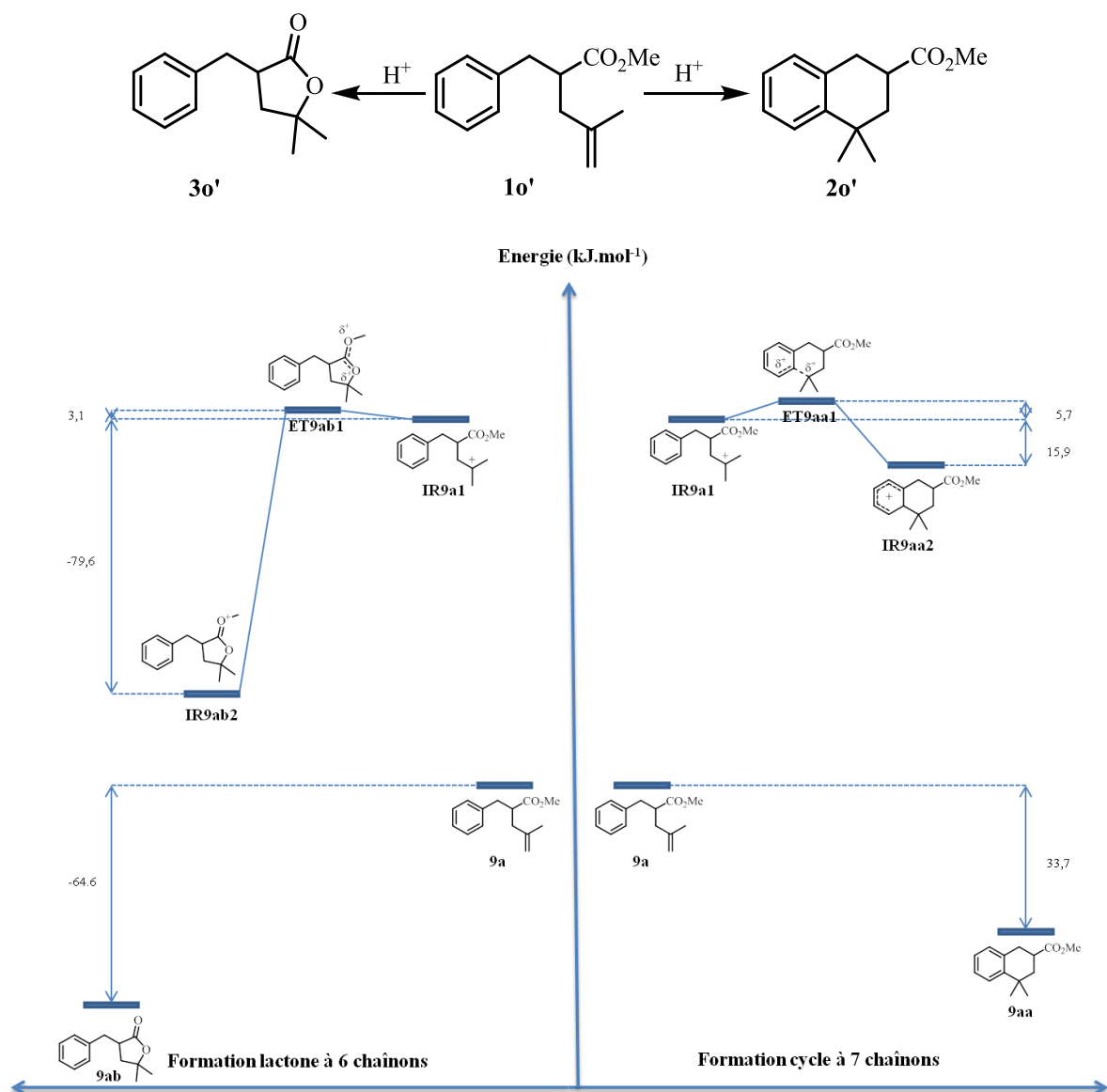


Figure 108 : Hydroarylation à 6 chaînons vs lactonisation à 5 chaînons

Les deux produits attendus **2o'** et **3o'** sont thermodynamiquement stables avec respectivement des énergies de -33,7 et -64,6 kJ.mol⁻¹ (Figure 108). La réaction de lactonisation à 5 chaînons est cinétiquement favorable dans le cas de la formation de **1m'** (Figure 104). Ce phénomène est confirmé pour la formation de **3o'** avec un état de transition **ET3o'** qui nécessite une énergie d'activation de seulement 3,1 kJ.mol⁻¹. Cependant, l'énergie d'activation pour la formation de **ET2o'** est voisine avec 5,7 kJ.mol⁻¹. Il est donc possible

d'observer la réaction d'hydroarylation à 6 chaînons, mais pas de discriminer entre les deux types de réactivités.

Les deux phénomènes sont comparables avec des cinétiques favorables et des produits thermodynamiquement stables. Les deux produits sont donc obtenus avec des rendements similaires dans les conditions réactionnelles.

I.4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons développé une méthodologie de synthèse basée sur l'activation d'oléfines dans le cadre d'une réaction de cycloisomérisation de Friedel-Crafts intramoléculaire. L'utilisation d'une quantité catalytique de triflate de bismuth à 1 mol% dans les cas les plus favorables et à 10 mol% dans les cas plus critiques, a montré une forte activité de ce catalyseur malgré l'absence d'activation du cycle aromatique.

Nous avons pu synthétiser une gamme de cycles à 5, 6 et 7 chaînons de manière efficace, mettre en évidence la présence de réactions secondaires de lactonisation en présence d'esters selon le type de cyclisation et comprendre les phénomènes qui limitent la réaction.

La méthodologie a pu être étendue à des cas plus complexes avec le développement de réactions tandem et cascade afin de former en une unique étape des structures bi-, tri- et tétracycliques avec un contrôle de plusieurs centres stéréogènes.

L'investigation des mécanismes, à la fois pour connaître l'espèce réactive et comprendre la compétitivité entre les différentes réactions. Ceci a pu être mené en combinant expériences et calculs théoriques. De ce point de vue, bien que nos investigations ne puissent pas trancher définitivement, on tendrait à proposer une catalyse par un acide de Lewis assistée par H₂O.

II. Formation de composés polycycliques par activation d'allènes et cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts

II.1. Introduction

En 1874, Van't Hoff fut le premier chimiste à prédire la structure des allènes ainsi que leur chiralité axiale.⁹⁷ Malgré la première synthèse d'un composé possédant ce type de fonction treize ans plus tard, ces structures n'avaient pas pu être bien distinguées des alcynes. Ce n'est qu'avec l'avènement de la spectroscopie infrarouge Raman que l'existence des allènes a pu être totalement justifiée notamment grâce à la bande de vibration d'élongation typique de la liaison C-C allénique à 1950 cm^{-1} .

Les allènes constituent la classe de composés diéniques-1,2. Même si cette fonction n'est pas très courante dans la nature, plus de 146 allènes naturels ont été répertoriés de nos jours (Figure 109).⁹⁸

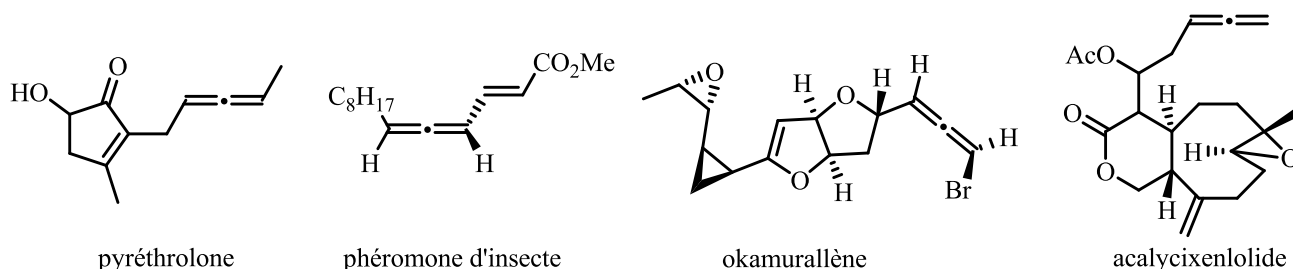


Figure 109 : Exemples d'allènes d'origine naturelle

De plus, une gamme d'allènes d'origine synthétique a montré de nombreuses propriétés biologiques (Figure 110).⁹⁸

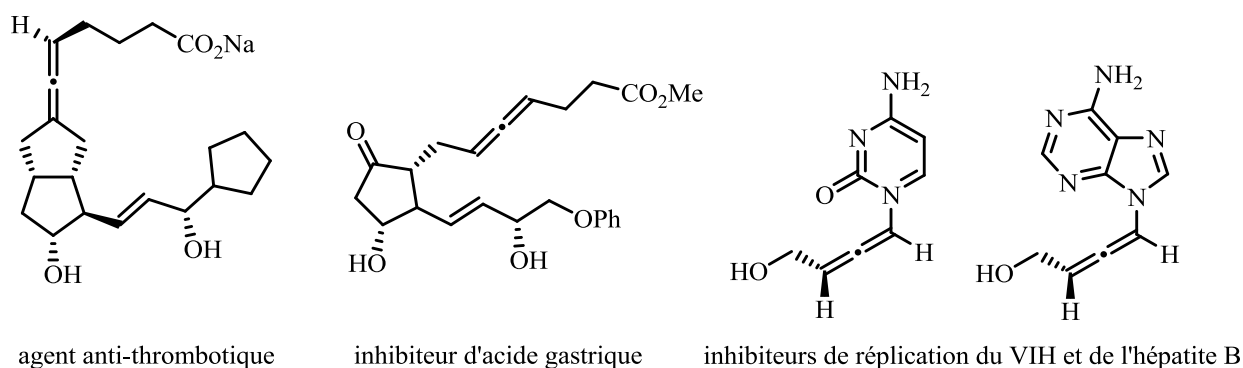


Figure 110 : Allènes d'intérêt pharmaceutique

Nous nous sommes particulièrement intéressés à la réactivité des motifs alléniques en présence d'acides de Lewis. Nous avons développé des réactions d'hydroarylation en remplaçant le motif oléfinique par un motif allénique. L'avantage est de conserver une réaction à économie d'atomes maximale tout en élargissant le type de structures pouvant être obtenues.

Ces travaux ont fait l'objet du stage de master II d'Emilie Belhassen, co-dirigé par le Dr Gilles Lemièrre. Elle a développé et testé différentes méthodes de synthèse de composés alléniques, synthétisé les premiers produits de départ et effectué les premiers tests de cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts. Le projet a été poursuivi dans ce travail en élargissant la gamme de substrats et des cycloisomérisations à un ensemble plus large de composés aromatiques, afin de mieux cerner la réactivité des motifs alléniques en présence de superacides de Lewis.

II.2. Partie bibliographique

La chimie des allènes, dont la réactivité a été peu développée en comparaison à la chimie des oléfines, montre peu d'exemples de réactions d'hydroarylation intramoléculaire.

On notera l'absence d'essais avec des catalyseurs tels que les acides de Lewis et de Brönsted classiques. Ce sont des catalyseurs π -acides de Lewis à base d'or qui ont montré une réactivité particulièrement intéressante vis-à-vis des fonctions alléniques.^{13j, 99}

Le premier exemple de cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts rencontré dans la littérature à partir d'allène est paru en 2006.¹⁰⁰ La méthodologie développée décrit la formation *in situ* d'un allène afin de former des structures de type indène (Figure 111). A partir de 2 mol% de [(IPr)AuCl] (IPr = *N,N*-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène) et de AgBF₄ permettant l'activation du catalyseur. On observe la formation du produit de cyclisation recherché avec de bons rendements, mais aussi la formation d'un produit de réarrangement.

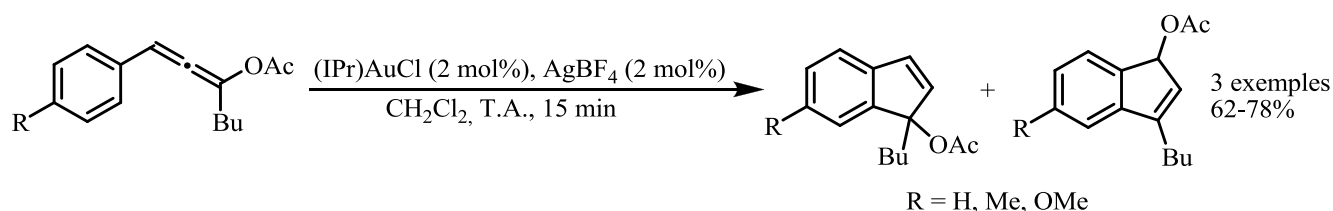


Figure 111 : Cyclisation intramoléculaire d'allène catalysée par [(IPr)AuCl]

En 2007, l'activité d'un autre catalyseur à base de Au (I) possédant des ligands différents et pouvant être utilisé à 1 mol% a montré son efficacité.¹⁰¹ Cette méthode permet d'obtenir des structures de type dihydroquinoline avec de bons rendements, mais nécessite une activation du cycle aromatique (Figure 112).

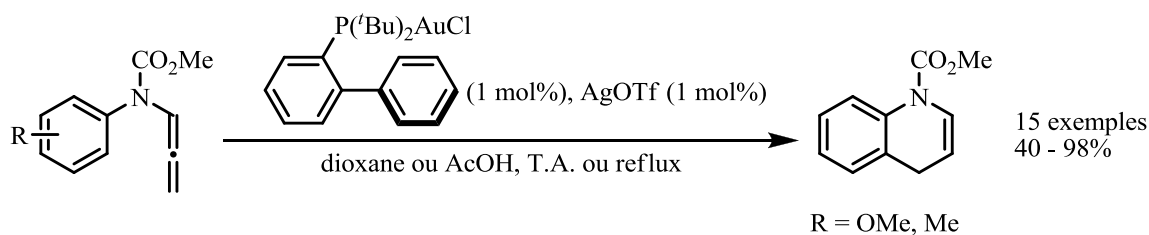


Figure 112 : Cyclisation intramoléculaire d'allènes pour la synthèse de dihydroquinolines

Un an plus tard, une méthode basée sur un catalyseur de Au (I), (PhO)₃PAuCl, permet d'obtenir de bons rendements, mais là encore, l'activation du cycle aromatique est nécessaire (Figure 113).¹⁰²

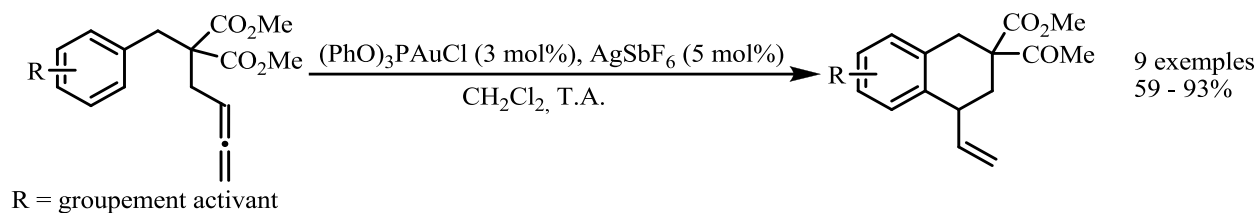


Figure 113 : Cyclisation intramoléculaire d'allènes catalysée par $(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$

Lorsque la partie aromatique n'est pas assez activée, on observe l'apparition de produits d'hydratation de l'allène, dus à l'eau présente dans le solvant non distillé utilisé dans la réaction (Figure 114).¹⁰²

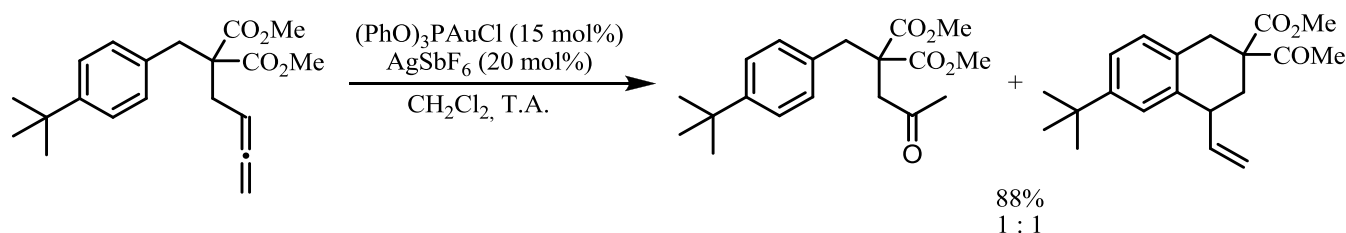


Figure 114 : Réactivité d'hydrolyse du motif allénique en présence d'eau

L'ensemble des cas rencontrés dans la littérature mettent en avant l'utilisation d'un même centre métallique. A noter un exemple faisant exception dans le domaine de l'hydroarylation, avec l'utilisation du dichlorure de platine à 2,5 mol% et de AgOTf à 5 mol% (Figure 115).¹⁰³

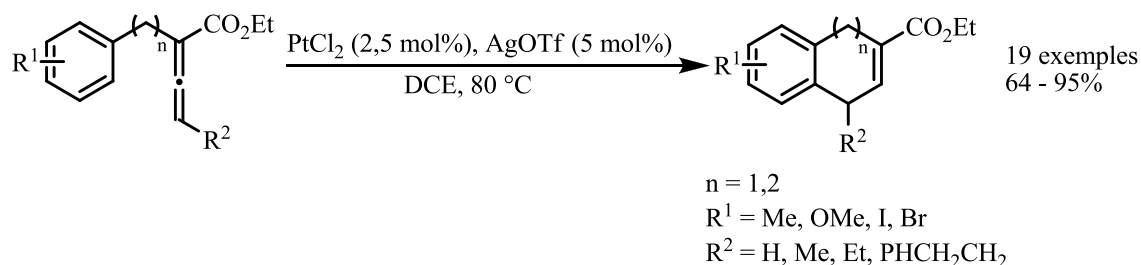


Figure 115 : Cyclisation intramoléculaire d'allènes catalysée par PtCl_2

La réactivité des allènes nécessite une activation importante de la partie aromatique. Des composés hétéroaromatiques comme l'indole, dont la structure est intrinsèquement activée par la présence d'un hétéroatome, a donc été une piste de choix pour l'étude de ce type de réactions. La synthèse de dérivés d'indoles a été ainsi décrite avec l'utilisation d'un complexe d'or $(\text{Au}[\text{P}(\text{tBu})_2(\text{o-biphényl})]\text{Cl})$ en présence de triflate d'argent à 5 mol% avec d'excellents rendements.¹⁰⁴ L'utilisation d'un dimère d'or comme catalyseur à 2,5 mol% permet d'obtenir une réaction tout aussi efficace (Figure 116).

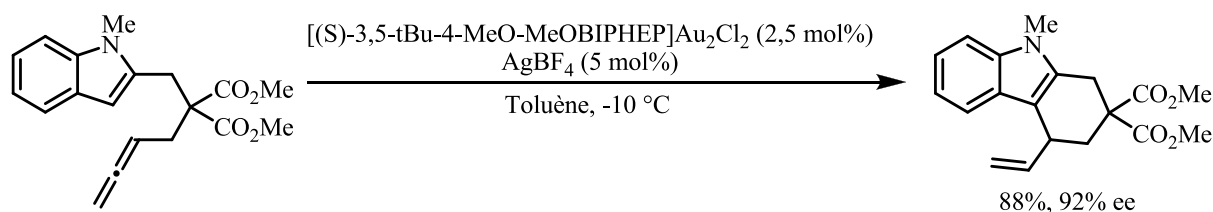


Figure 116 : Cyclisation intramoléculaire d'allène sur un dérivé d'indole

La méthode a été étendue à la formation de cycles à 7 chaînons, tout en testant différents groupements sur la partie aromatique, ainsi que sur les esters. En partant d'un allène énantioenrichi, l'information de la chiralité axiale a été complètement transférée au centre stéréogène de la molécule cyclisée (Figure 117).

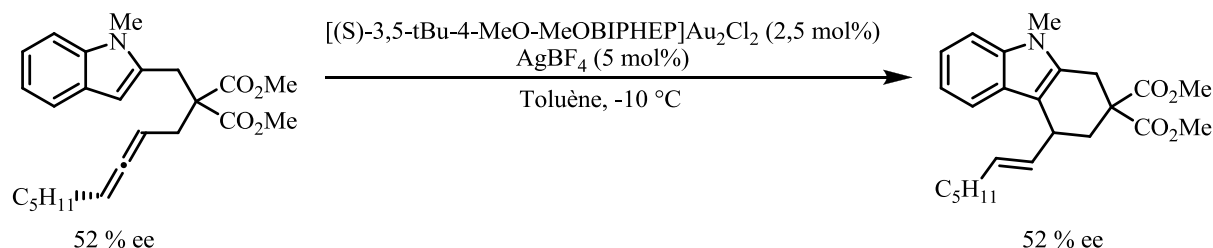
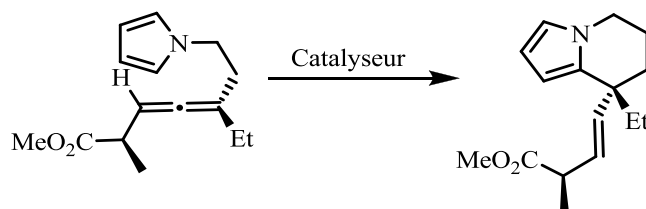


Figure 117 : Conservation de l'information chirale de l'allène de départ

Lors d'une étape de la synthèse totale du (-)-Rhazinilam, la conservation de l'information chirale de l'allène a permis d'obtenir d'excellents rapports diastéréoisomériques. Là encore, un centre métallique à base d'or (I) et la triphénylphosphine permettent d'obtenir les meilleurs résultats (Figure 118).¹⁰⁴



Catalyseur (mol%)	rd	Rdt (%)
(MeCN) ₂ PdCl ₂ (30)	67 : 33	83
AuCl ₃ (10)	92 : 8	27
AuCl ₃ (5) / AgOTf (20)	92 : 8	82
Au(PPh) ₃ OTf (5)	97 : 3	92

Figure 118 : Cyclisation intramoléculaire diastéréosélective d'allène sur un dérivé de pyrrole

Les réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires à partir d'allènes sont récentes et décrivent uniquement l'utilisation de métaux nobles en particulier l'or (I) ou le platine (II). Ces catalyseurs sont coûteux et nécessitent l'utilisation d'additifs supplémentaires. De plus, il

est indispensable que le noyau aromatique soit activé afin d'obtenir des rendements corrects. L'alternative que sont les superacides de Lewis semble être une bonne opportunité pour examiner cette thématique.

II.3. Résultats et discussions

II.3.1. Synthèse des allènes de départ

Dans un premier temps, nous avons examiné la cyclisation d'un dérivé aromatique portant un allène terminal. La littérature fait part de nombreuses méthodes pour la synthèse d'allènes à partir de quatre types de précurseurs : les alcènes, les alcynes, les ényne conjugués et les cyclopropanes.¹⁰⁵ Notre choix s'est porté sur l'utilisation d'alcynes vrais. On effectue alors une réaction d'homologation de Crabbe catalysée par le bromure de cuivre (I) en présence de formaldéhyde, de diisopropylamine et du propargylmalonate de diméthyle.¹⁰⁶

Nous avons obtenu l'allène monosubstitué en une étape avec un rendement de 55%. Par réaction de substitution nucléophile, on fixe la partie aromatique par ajout d'hydruide de sodium sur le dérivé malonique puis de bromure de benzyle avec un rendement en **1a** de 76% (Figure 119).

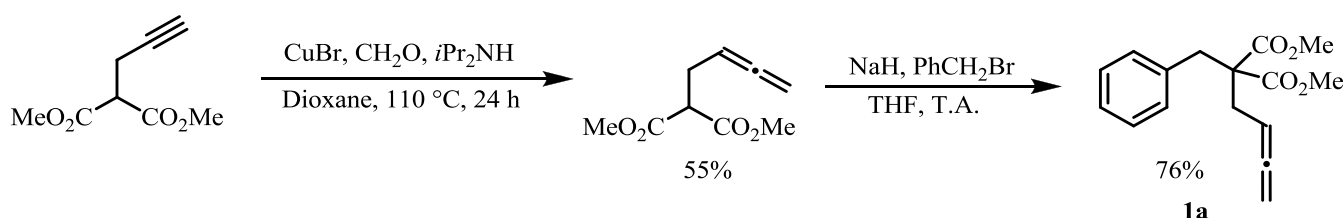


Figure 119 : Synthèse du composé allénique monosubstitué par homologation de Crabbe

En présence de divers catalyseurs de type triflates et triflimidures métalliques ($\text{Fe}(\text{OTf})_3$, $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$, $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$, $\text{Bi}(\text{NTf}_2)_3$, $\text{Al}(\text{OTf})_3$ et $\text{Bi}(\text{OTf})_3$) à 5 mol% dans le nitrométhane à reflux, nous n'observons pas la formation du produit attendu **2a** ().

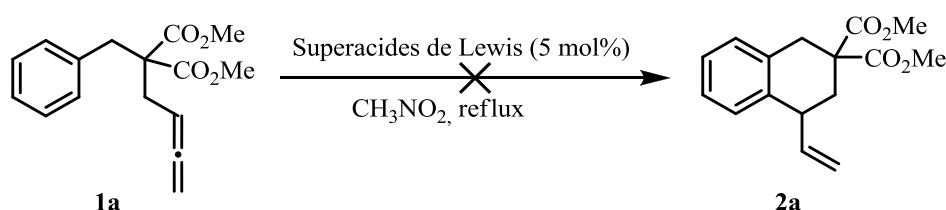


Figure 120 : Produit attendu **2a** par hydroarylation de **1a**

Par la suite, des substrats possédant un motif allénique diversement substitué ont été préparés. Le motif **1b** a été la première cible. L'homologation de Crabbe n'étant pas possible dans ce cas, nous nous sommes orientés sur une autre méthode de synthèse des allènes à partir du 3-méthylbutynol. On effectue la protection de l'alcool par un groupement tétrahydropyrannyle. Par déprotonation de l'alcyne par le *n*-butyllithium que l'on condense sur le formaldéhyde, nous obtenons l'alcool avec un rendement de 70%. En présence de LiAlH_4 , on élimine le groupement OTHP par un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2'$. On forme alors le mésylate avec un rendement de 79% qui permet de fixer le motif allénique sur la partie aromatique par substitution nucléophile avec un rendement en **1b** de 61% (Figure 121).

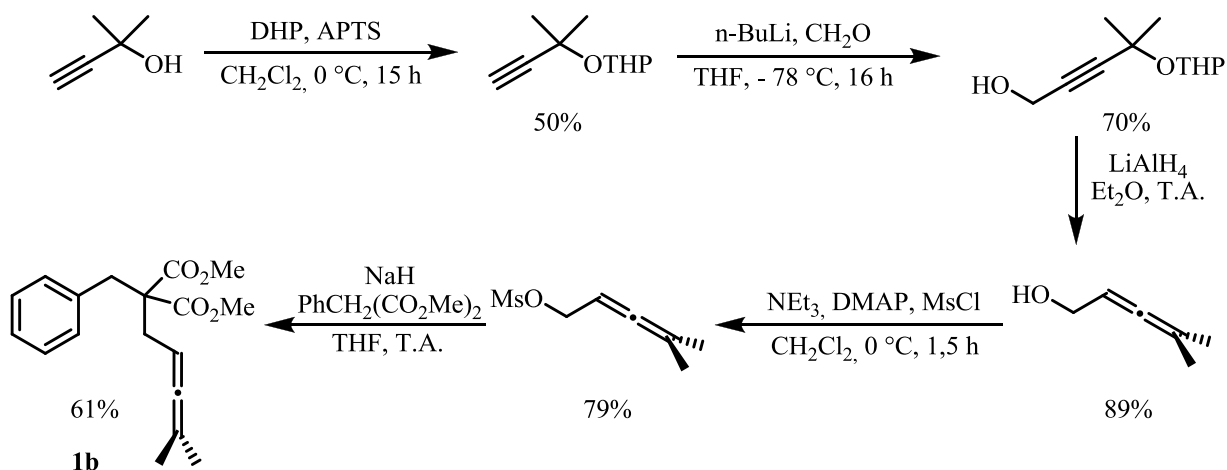


Figure 121 : Synthèse du composé allénique trisubstitué **1b**

II.3.2. Optimisation de la cyclisation de **1b**

Le nitrométhane étant un solvant de choix pour des réactions de cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts avec des oléfines. Nous avons effectué un premier screening de catalyseurs à partir du substrat modèle **1b** dans ce solvant.

Dans le cas des allènes et conformément à leur réactivité observée dans la littérature, deux produits de cyclisation sont envisageables. En effet, les positions 1 et 3 de l'allène sont susceptibles d'être attaquées par le cycle aromatique lors de la formation d'un carbocation π -allylique pour former soit un cycle à 6 ou à 8 chaînons, ce dernier étant très largement défavorable (Figure 122).

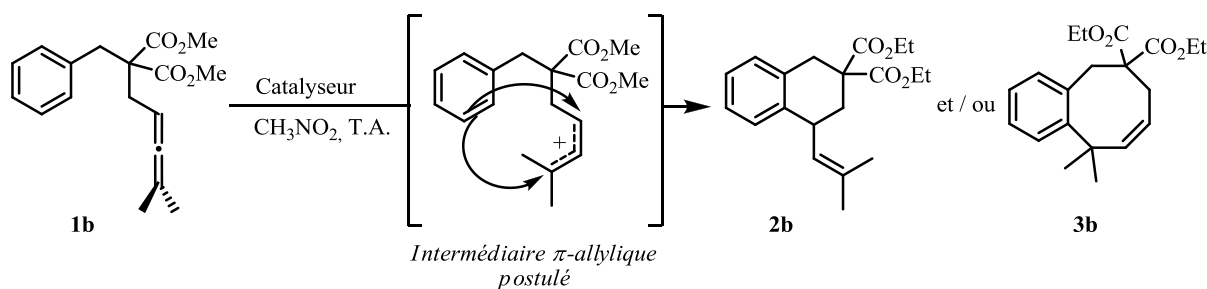
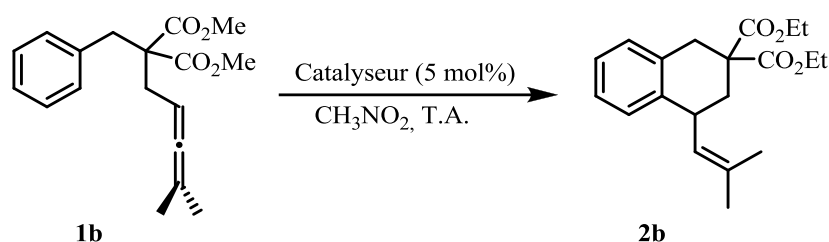


Figure 122 : Hypothèses de réactivité

Dans le cas de **1b**, l'utilisation de 5 mol% de triflate de bismuth dans le nitrométhane à température ambiante permet d'obtenir uniquement le produit de cyclisation intramoléculaire à 6 chaînons **2b** avec un excellent rendement de 99% en seulement 30 minutes. D'autres catalyseurs ont également été testés (Tableau 9).

Tableau 9 : Screening des catalyseurs de type triflate métallique



Entrée	Catalyseurs	Temps (h)	Conversion (%)	Rendement 2b (%)
1	Bi(OTf) ₃	0,5	100	99
2	AgOTf	12	16	13
3	Cu(OTf) ₂	12	20	12
4	Fe(OTf) ₂	12	72	67
5	In(OTf) ₃	12	100	91
6	Sn(OTf) ₂	12	100	82
7	Al(OTf) ₃	12	100	97
8	HOTf	0,5	100	96

Le triflate d'argent (I), de cuivre (II) et de fer (II) sont peu efficaces (entrées 2-4) et convertissent peu le composé de départ, alors que le triflate d'indium (III), d'étain (II) et d'aluminium (III) donnent de très bons rendements en **2b** (entrées 5-7). Cependant, le triflate de bismuth (III) est plus actif donnant des rendements plus élevés dans des temps de réaction plus courts (entrée 1).

A noter que l'utilisation d'acide triflique permet d'obtenir des résultats similaires au triflate de bismuth (entrée 8). Or l'utilisation de cette acide présente de nombreux inconvénients. C'est un acide fumant, 1000 fois plus corrosif que l'acide sulfurique et il est dangereux à manipuler. Le triflate de bismuth est au contraire facile à utiliser car beaucoup moins corrosif et moins toxique.

Notre choix s'est alors porté sur l'utilisation de triflate de bismuth à 5 mol% dans le nitrométhane à température ambiante pour la suite de l'étude.

II.3.3. Extension de la méthode

II.3.3.1. Influence de la taille du cycle formé

Nous avons, dans un premier temps, élargi la gamme de taille des cycles formés, l'objectif étant d'obtenir des cycles à 5, 6 et 7 chaînons.

Nous avons donc synthétisé les précurseurs nécessaires pour obtenir des longueurs de chaînes différentes.

Dans le cas de la cyclisation à 5/7 chaînons, la synthèse du composé **1c** été envisagée à partir du phénylmalonate de diéthyle, auquel nous ajoutons, par substitution nucléophile, le mésylate synthétisé précédemment (Figure 123).

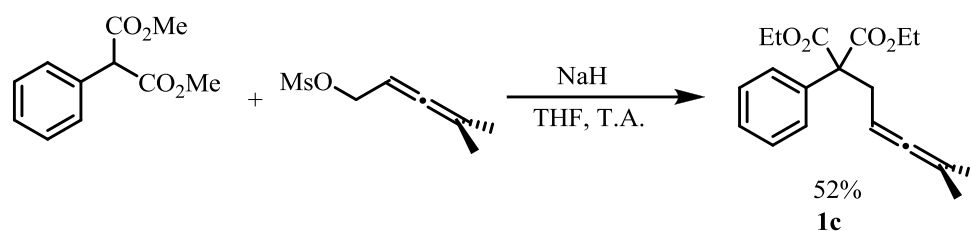


Figure 123 : Synthèse du composé **1c** pour une cyclisation à 5/7 chaînons

Dans le cas de la cyclisation à 7/9 chaînons, nous avons opté pour la préparation de **1d**, avec un motif allénique possédant un carbone espaceur supplémentaire. A partir du 3-méthylbutynol et de l'orthoacétate de triéthyle, on effectue un réarrangement de Claisen¹⁰⁷ en présence d'acide propionique avec un rendement de 80%. On réduit l'ester formé par le tétrahydrure d'aluminium et de lithium avec un rendement de 75%. Il suffit alors de métyler l'alcool obtenu (91%), d'insérer le motif malonate par une substitution nucléophile en présence de NaH (62%) puis d'une seconde substitution nucléophile pour incorporer la partie aromatique (86%) (Figure 124).

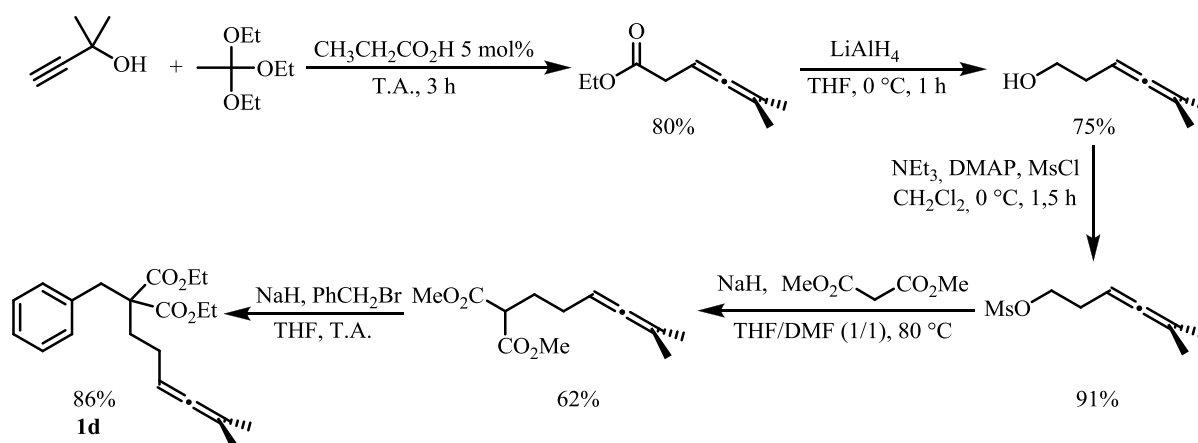


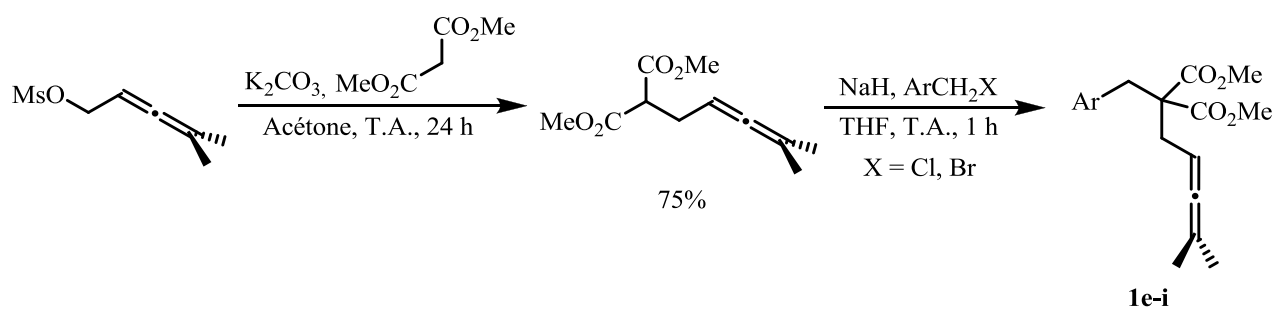
Figure 124 : Synthèse du composé **1d** pour une cyclisation à 7/9 chaînons

Les deux précurseurs **1c** et **1d** sont placés dans les conditions de réaction de la cyclisation. Dans les deux cas et malgré un chauffage supplémentaire, nous n'observons que des produits de dégradation et de polymérisation. A noter que des optimisations supplémentaires et des substrats plus adaptés sont à l'étude.

II.3.3.2. Influence des substituants sur le noyau aromatique

Nous avons souhaité étudier l'influence de différentes substitutions sur le noyau aromatique. A partir du dérivé allénique mésylé, nous formons par substitution nucléophile le dérivé malonique avec un rendement de 75%. Il est alors possible d'introduire une gamme de dérivés benzyliques avec de bons rendements (Tableau 10).

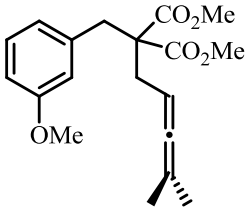
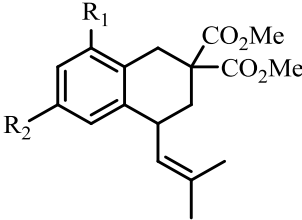
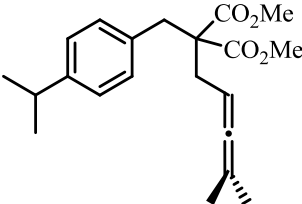
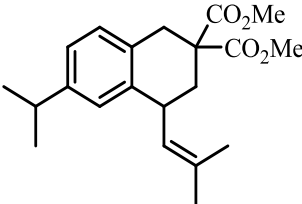
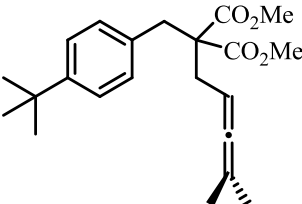
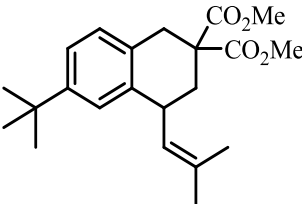
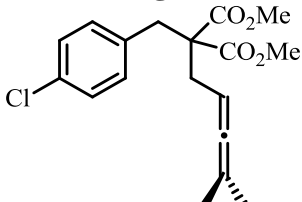
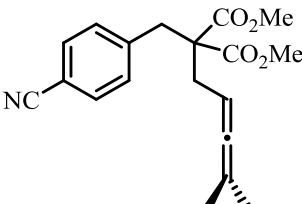
Tableau 10 : Synthèses des composés de départ 1e – 1i



Entrée	Motif benzylique	Produits	Rendement (%)
1			53
2			91
3			72
4			92
5			96

Nous avons effectué les cyclisations des différents substrats **1e-1i** avec 5 mol% de triflate de bismuth dans le nitrométhane à température ambiante (Tableau 11).

Tableau 11 : Cyclisation intramoléculaire d'allènes **2e-i**

Entrée	Précurseur	Temps	Produits ^a	Rendement (%)
1	 <p>1e</p>	24 h	 <p> $R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{H}$ 2e $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OMe}$ 2e' 2e + 2e' </p>	93 (1 : 1,4)
2	 <p>1f</p>	0,5 h	 <p>2f</p>	97
3	 <p>1g</p>	0,5 h	 <p>2g</p>	92
4	 <p>1h</p>	24 h	-	-
5	 <p>1i</p>	24 h	-	-
			2h	
			2i	

^a Bi(OTf)₃ (5 mol%), CH₃NO₂, T.A.

Dans le cas de **1b**, la réaction catalysée par le triflate de bismuth est efficace avec 99% de rendement en **2b**. L'activation du cycle aromatique par un groupement méthoxy **1e** est donc favorable, et la cyclisation s'effectue avec un rendement de 93% (entrée 1). L'utilisation du groupement méthoxy en position *méta* permet aussi de montrer que la réaction n'est cependant pas régiosélective. On obtient un ratio **2e** : **2e'** de 1 : 1,4 sur la position la plus activée.

Une activation moins importante par des groupements isopropyle **1f** et *tert*-butyle **1g** en position *para* permet d'obtenir d'excellents rendements en produits cyclisés **2f** et **2g** (entrées 2-3).

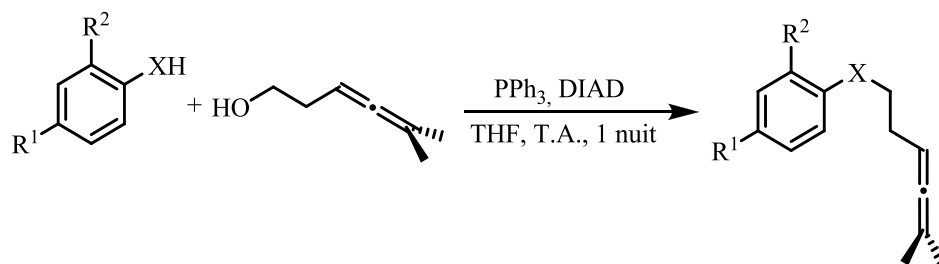
Dans le cas d'une désactivation du cycle aromatique par un groupement chlore en **1h** ou nitrile en **1i**, nous observons uniquement des produits de dégradation, malgré l'utilisation d'une quantité plus importante de catalyseur (10 mol%).

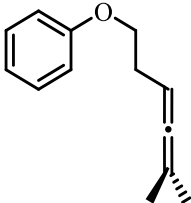
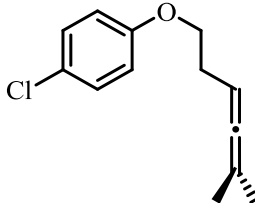
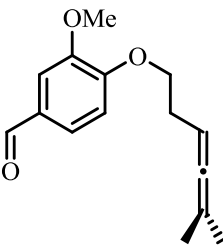
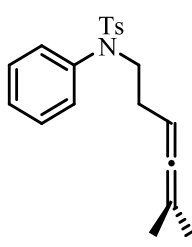
II.3.3.3. Influence de la nature du lien cycle aromatique/allène

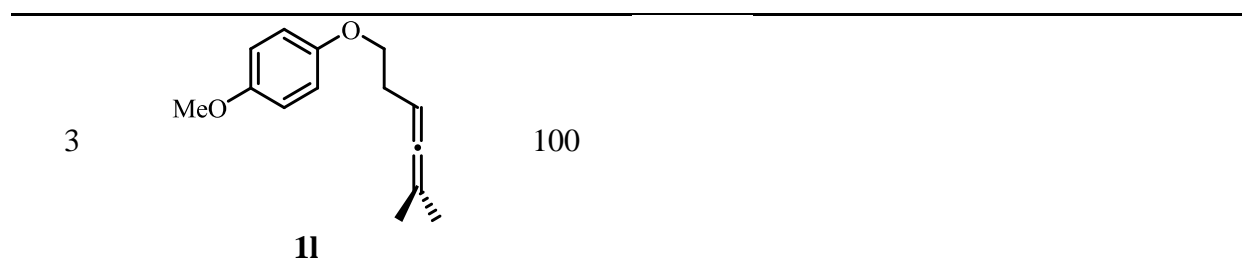
La nature du lien séparant la partie aromatique de l'allène trisubstitué était jusqu'à présent uniquement composé d'un méthylène en position benzylique. Nous avons introduit dans un premier temps une fonction éther, puis nous avons par la suite introduit un atome d'azote dans l'espaceur tout en conservant une protection tosyle afin d'éviter toute inhibition du catalyseur.

Nous avons procédé à la synthèse des produits de départ **1j–1l** par une réaction de Mitsunobu¹⁰⁸ en présence de triphénylphosphine et de diisopropylazodicarboxylate (DIAD) avec une bonne efficacité (Tableau 12).

Tableau 12 : Synthèses des composés 1j-1l



Entrée	Produits	Rdt (%)	Entrée	Produits	Rdt (%)
1		72	4		100
2		100	5		84
	1j			1m	
	1k			1n	



Les composés **1o** et **1p** ont été synthétisés à partir de précurseurs différents (Figure 125).

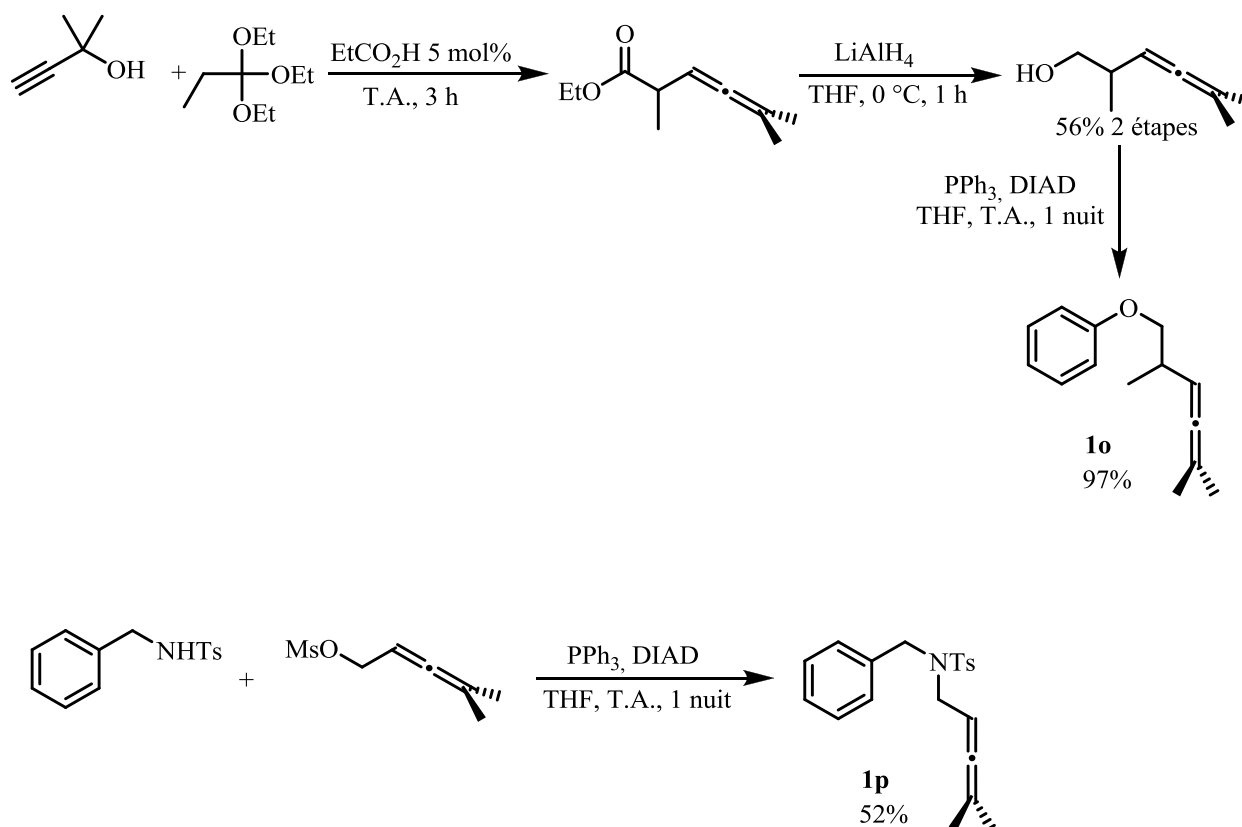
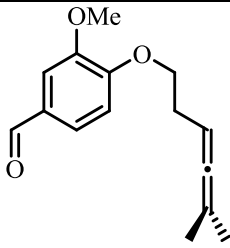
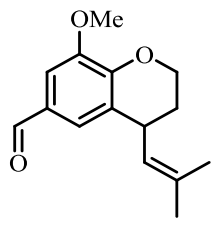
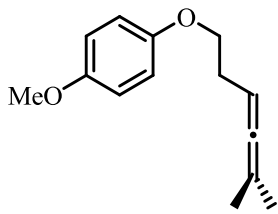
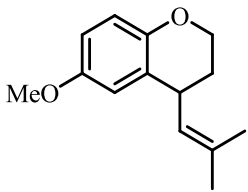
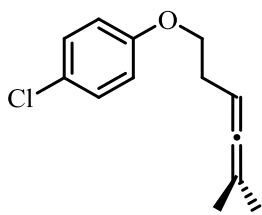
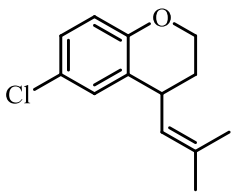
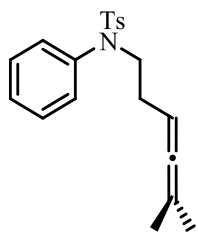
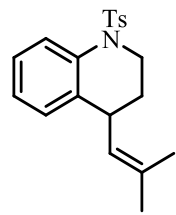
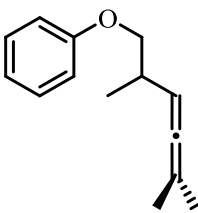
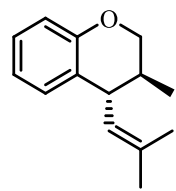
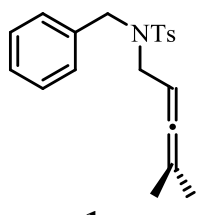
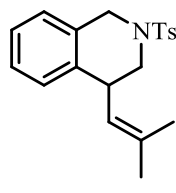


Figure 125 : Synthèse des composés **1o et **1p****

Nous avons testé les différents dérivés **1j–1p** dans les conditions de cyclisation à partir de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ dans le nitrométhane (Tableau 13).

Tableau 13 : Cyclisation intramoléculaire d'allènes

Entrée	Substrats	Conditions	Produits	Rendement (%)
1	 1j	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 1 mol% CH_3NO_2 , T.A. 1 h	 2j	93

2	 <p>1k</p>	<p>Bi(OTf)₃ 5 mol% CH₃NO₂, reflux 10 min</p>	 <p>2k</p>	67
3	 <p>1l</p>	<p>Bi(OTf)₃ 1 mol% CH₃NO₂, T.A. 45 min</p>	 <p>2l</p>	92
4	 <p>1m</p>	<p>Bi(OTf)₃ 5 mol% CH₃NO₂, T.A. 20 min</p>	 <p>2m</p>	95
5	 <p>1n</p>	<p>Bi(OTf)₃ 5 mol% CH₃NO₂, T.A. 4 h</p>	 <p>2n</p>	82
6	 <p>1o</p>	<p>Bi(OTf)₃ 5 mol% CH₃NO₂, T.A. 10 min</p>	 <p>2o</p>	91
7	 <p>1p</p>	<p>Bi(OTf)₃ 5mol% CH₃NO₂, reflux 2 h</p>	 <p>2p</p>	48

Les composés bicycliques contenant un oxygène accolé au cycle aromatique à 6 chaînons sans insaturation et autres hétéroatomes constituent la classe des chromanes, composés possédant de nombreuses propriétés biologiques importantes.¹⁰⁹

Certains ajustements dans les conditions réactionnelles ont dû être effectués afin d'obtenir cette série de composés **2j–2p**, pour limiter les phénomènes de dégradation ou pour amorcer

la réaction de cyclisation. Dans le cas du dérivé phénolique **1j**, l'activation du cycle aromatique par l'oxygène permet d'effectuer des réactions de cyclisation intramoléculaire avec seulement 1 mol% de catalyseur et un excellent rendement en **2j** de 93% (entrée 1).

Le dérivé de la vanilline **1k** possède une fonction aldéhyde rendant **1k** assez sensible aux problèmes de dégradation. Le meilleur rendement en **2k** est obtenu en effectuant la réaction à reflux du nitrométhane dans un temps court (entrée 2). Le dérivé phénolique **1l** possédant une activation supplémentaire par un groupement méthoxy se réalise avec 1 mol de Bi(OTf)₃ et un bon rendement en **2l** de 92% (entrée 3). Lorsque le groupement ajouté est désactivant comme un chlore dans **1m**, le produit cyclisé **2m** est obtenu avec un excellent rendement de 95% (entrée 4).

Le remplacement de l'oxygène par un groupement tosylamide dans **1n** permet d'obtenir la tétrahydroquinoléine **2n** avec un rendement de 82% (entrée 5).

On a constaté que la présence d'un groupement méthyle entre l'oxygène et l'allène avec le composé **1o** permet d'observer la formation d'un unique diastéréoisomère *trans*-**2o** avec un rendement de 91% (entrée 6).

Dans le cas d'une fonction éther, la présence d'un oxygène en position bêta de l'allène conduit à la rupture de la liaison oxygène – allène en présence du catalyseur, et constitue ainsi une méthode de déprotection des fonctions alcools (Figure 126).

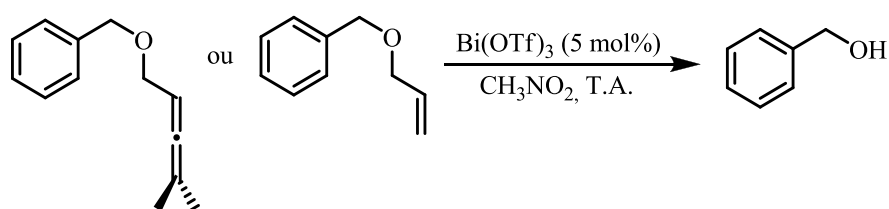


Figure 126 : Méthodes de déprotection des alcools

Dans le cas de **1p**, nous observons la formation de la tétrahydroisoquinoline avec un rendement de 48% (entrée 7). Ces derniers résultats montrent la bonne tolérance du groupement tosylamide vis-à-vis du triflate de bismuth.

II.3.3.4. Réaction tandem de double cyclisation de type Friedel-Crafts

Dans l'ensemble des cas étudiés, les produits cyclisés **2b** à **2p** possèdent encore une fonction oléfine trisubstituée. Or nous avons montré qu'en présence de triflate de bismuth, il était possible d'effectuer des réactions de cyclisation de Friedel-Crafts par activation de la double liaison.

Nous avons ainsi envisagé qu'en présence d'allènes trisubstitués, il serait possible d'effectuer deux réactions de Friedel-Crafts successives à partir d'une même chaîne latérale. L'ensemble des réactions effectuées jusqu'à présent se déroulait à température ambiante. Nous avons testé dans un premier temps la faisabilité d'une seconde réaction de cyclisation avec **2b** en changeant uniquement ce paramètre (Figure 127).

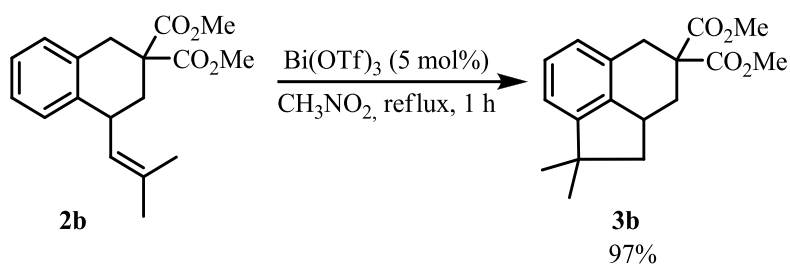


Figure 127 : Seconde réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire

Nous observons que la deuxième réaction de cyclisation s'effectue très efficacement à reflux avec un rendement en **3b** de 97%.

Nous avons souhaité obtenir ce type de produit en une réaction en cascade en opérant directement dans le nitrométhane à reflux à partir des substrats précédemment synthétisés **1b**, **1f**, **1g**, **1l** et **1q** (

Tableau 14).

Tableau 14 : Réactions de double cyclisation de type Friedel-Crafts en cascade

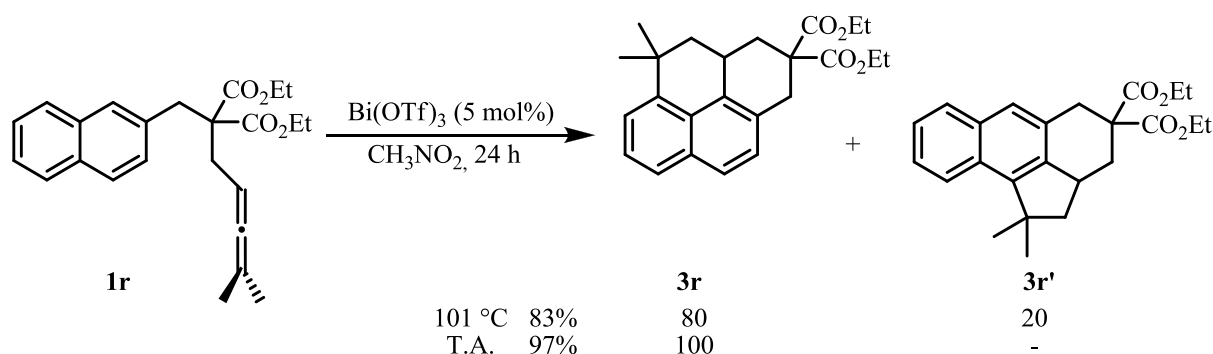
Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produits	Rdt (%)
1	<p style="text-align: center;">1b</p>	30 min 101 °C	<p style="text-align: center;">3b</p>	98
2	<p style="text-align: center;">1f</p>	30 min 101 °C	<p style="text-align: center;">3f</p>	87
3	<p style="text-align: center;">1g</p>	1 h 101 °C	<p style="text-align: center;">2g'</p>	50
4	<p style="text-align: center;">1l</p>	5 min 101 °C	<p style="text-align: center;">3l</p>	69



La réaction de double cyclisation de Friedel-Crafts de **1b** en **3b** s'effectue avec un excellent rendement de 98% à reflux de nitrométhane (entrée 1). Nous avons testé différentes substitutions sur le cycle aromatique. Dans le cas de **1f**, avec un groupement isopropyle en position *para*, la réaction est efficace avec un rendement de 87% (entrée 2) alors qu'avec **1g** le groupement *t*-butyle empêche la seconde réaction de cyclisation intramoléculaire, probablement par encombrement stérique (entrée 3). De plus, à haute température, on observe l'isomérisation de la double liaison déjà constatée dans le chapitre précédent, avec **2g'**.

L'activation par un groupement méthoxy permet d'obtenir le composé tricyclique **3q** sans chauffage à température ambiante avec un rendement de 96% (entrée 5). Un bon rendement est obtenu avec l'éther **1e** mais ceci nécessitant un chauffage à reflux pour obtenir **3l** avec un rendement de 69% (entrée 4). On a noté une différence de réactivité entre le triflate de bismuth et l'acide triflique. Utilisé à 5 mol% et à température ambiante, l'acide triflique donne accès directement au composé de double cyclisation **3l**, alors qu'avec le triflate de bismuth on n'observe pas la seconde cyclisation.

Nous nous sommes intéressés au motif naphtyle. Le composé **1r** a été synthétisé par substitution nucléophile avec un rendement de 66%. Nous observons, avec 5 mol% de triflate de bismuth à reflux de nitrométhane, la formation des deux produits de cyclisation régioisomères **3r** et **3r'** avec un rendement global de 83%. Cependant, à température ambiante, on obtient uniquement le composé de cyclisation intramoléculaire **3r** avec un rendement de 97%, dont la structure a pu être confirmée par analyse de rayons X (Figure 128).



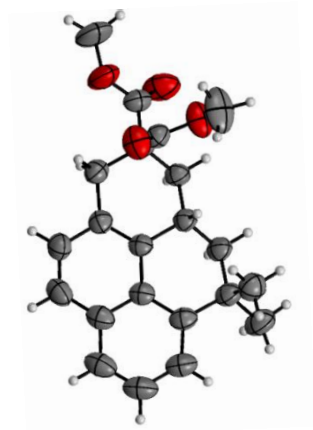


Figure 128 : Contrôle de la double cyclisation intramoléculaire régiosélective et analyse RX

II.3.3.5. Compléments mécanistiques

D'un point de vue mécanistique, les études effectuées lors du chapitre précédent sont en accord avec la catalyse par le concept d'acide de Lewis assisté par un acide de Brønsted. Une expérience supplémentaire a été effectuée dans le cas des allènes.

Un suivi RMN a été effectué en présence de 2,6-di-*t*-butylpyridine afin de piéger le proton potentiellement libéré. L'ajout de 1 équivalent de Bi(OTf)₃ en présence de 1,2 équivalents de base montre une totale protonation de l'amine. Or l'ajout du composé aromatique **1b** montre une cyclisation complète du produit **1b** en **2b**, montrant que la base n'a potentiellement pas neutralisé toutes les espèces de type acide de Brønsted (Figure 129).

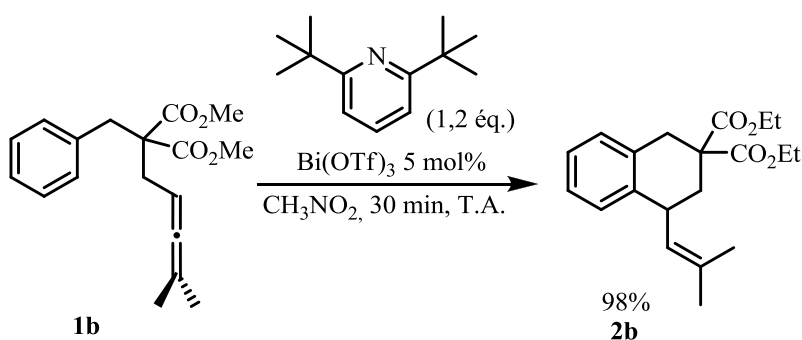


Figure 129 : Expérience RMN en présence d'amine

En présence de 2,4 équivalents de base, nous sommes en présence d'un mélange entre amine protonée et non protonée. L'ensemble des protons étant neutralisé, l'ajout de l'allène **1b** montre qu'aucune réaction de cyclisation intramoléculaire ne s'effectue sans dégradation du substrat de départ.

La quantité de proton délivrée lors de la réaction pourrait être ainsi déterminée. Dans le cas du triflate de bismuth, cette valeur serait comprise entre 1,2 et 2,4 équivalents.

II.4. Conclusions

Une méthodologie catalytique de synthèse à économie d'atome maximale pour la réaction d'hydroarylation de Friedel-Crafts mettant en jeu des allènes a été développée avec succès. Cette méthode constitue une alternative à l'utilisation de métaux précieux comme les complexes d'or et de platine.

Au cours des travaux effectués le long de ce chapitre, nous avons pu mettre en place l'hydroarylation intramoléculaire des allènes trisubstitués. Nous avons ainsi obtenu une large gamme de composés cyclisés possédant encore une double liaison.

La présence d'une double liaison combinée à une maîtrise des conditions réactionnelles a permis d'effectuer des réactions de double Friedel-Crafts en cascade et ainsi donner un accès à des structures tricycliques avec de bons rendements.

Il a été possible d'introduire des fonctions oxygénées et azotées sur la partie cyclisée tout en utilisant des quantités catalytiques de triflate de bismuth (1 à 5 mol%). L'influence de la partie aromatique a elle aussi été examinée en présence et en l'absence de différentes fonctions. Les fonctions aldéhyde résistent aux conditions réactionnelles, mais la réactivité de la partie aromatique en présence de groupements désactivants reste encore un challenge.

Cette méthodologie est un complément à la méthode développée lors du précédent chapitre. Elle permet d'accéder à la synthèse de nouvelles structures tout en apportant la possibilité d'introduire diverses fonctionnalisations et une plus large diversité moléculaire.

III. Formation de composés polycycliques par activation de diènes-1,3 et réactions tandem d'allylation-cyclisation intramoléculaire

III.1. Introduction

Nous avons développé au cours des deux chapitres précédents des méthodologies de synthèse catalytique à économie d'atomes maximale. Ces approches intramoléculaires étaient une stratégie de choix pour développer des méthodes afin d'activer des oléfines et des allènes et d'effectuer des réactions de cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts.

Un inconvénient de ces méthodologies est la nécessité de greffer la chaîne latérale du composé aromatique, ce qui peut ajouter une ou plusieurs étapes supplémentaires. Une des stratégies pour le développement d'une chimie toujours plus respectueuse de l'environnement est la diminution du nombre d'étapes réactionnelles. Une approche intermoléculaire des concepts développés précédemment est une réponse souhaitable.

La réaction de Friedel-Crafts permet une fonctionnalisation des composés aromatiques. Afin de former des composés polycycliques, l'objectif est ici de fixer la double liaison par une réaction d'allylation de Friedel-Crafts, puis d'effectuer par la suite une réaction de cyclisation intramoléculaire (Figure 130).

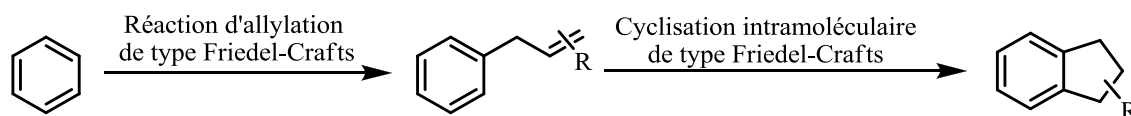


Figure 130 : Possibilité de formation de bicycles par réaction tandem allylation-cyclisation intramoléculaire

L'inconvénient de l'approche intermoléculaire est la difficulté à contrôler la sélectivité et l'augmentation des réactions secondaires. En effet, comme toutes les réactions d'alkylation, l'allylation de Friedel-Crafts peut poser certains problèmes : mélange de produits souvent avec de faibles rendements et manque de sélectivité ainsi que l'apparition de nombreux produits secondaires (polyallylations, polymérisation, réarrangements, additions sur la double liaison ...).¹¹⁰

Nous nous sommes donc orientés vers l'utilisation de diènes-1,3 afin d'effectuer une première étape d'allylation de Friedel-Crafts suivie d'une cyclisation.

III.2. Partie bibliographique : allylation - cyclisation de type Friedel-Crafts

Nous nous sommes intéressés à l'état de l'art concernant la première étape souhaitée de réaction d'allylation de type Friedel-Crafts, puis au cas particulier des dérivés phénoliques et enfin aux premières approches de réactions tandem allylation – cyclisation intramoléculaire.

III.2.1. Allylation de type Friedel-Crafts de composés possédant un groupement partant

La réaction d'allylation à laquelle nous nous sommes intéressés est une réaction particulière d'alkylation de Friedel-Crafts, où la chaîne carbonée à coupler sur le cycle aromatique contient un motif allylique (Figure 131). Cette réaction d'allylation de type Friedel-Crafts n'a été que très peu développée dans la littérature.

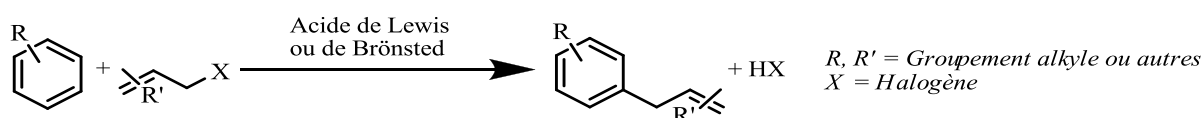


Figure 131 : Réaction d'allylation de Friedel-Crafts

Le principal argument du peu d'études de cette réaction vient principalement du manque de sélectivité et de la formation de nombreux produits secondaires.¹¹¹ Il est rare d'obtenir un produit unique en fin de réaction et les produits obtenus ne sont pas facilement séparables. La méthodologie générale développée est basée sur la présence d'un groupe partant sur le composé allylique comme d'un atome d'halogènes,¹¹² un groupement phosphate,¹¹³ mésylate, tosylate,¹¹⁴ acétate et ester¹¹⁵ ainsi que des composés type allylstannanes¹¹⁶ et allylgermanes¹¹⁷ ou encore l'utilisation d'un alcool allylique¹¹⁸ qui libère une molécule d'eau comme sous-produit. Les rendements en produits de monoallylation sont très variables, et peuvent atteindre 90 % en mélange *ortho/para* lors de l'allylation de dérivés aromatiques activés par des groupements donneurs (R = OMe, OH etc...).

L'utilisation de triflimidure de zinc (3 mol%) a été développée au sein du laboratoire, avec la présence d'un excès de composés aromatiques (10 éq.) et d'acétate allylique (Figure 132).¹¹⁹

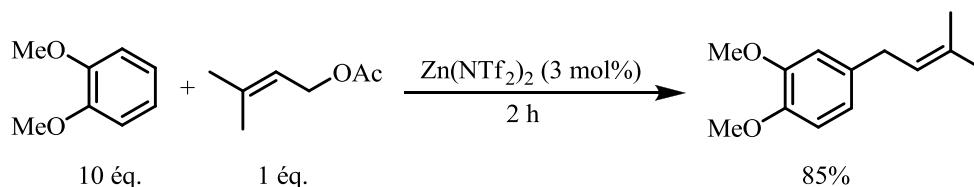


Figure 132 : Allylation de type Friedel-Crafts catalysée par le triflimidure de zinc (II)

Alors que le couplage entre un composé aromatique et un groupement allylique fait intervenir la présence d'un groupement partant, on peut également envisager une méthode d'obtention de dérivés aromatiques allylés à partir de diènes conjugués.

III.2.2. Alkylation de type Friedel-Crafts à partir de composés 1,3-diéniques

L'utilisation d'un diène-1,3 est une alternative intéressante dans le cadre d'une chimie plus respectueuse de l'environnement en permettant une réaction avec économie d'atomes maximale, limitant ainsi les déchets engendrés par la réaction (Figure 133). Toutefois cette réaction reste difficile à contrôler du fait de la possible polymérisation des diènes conjugués en milieu acide.

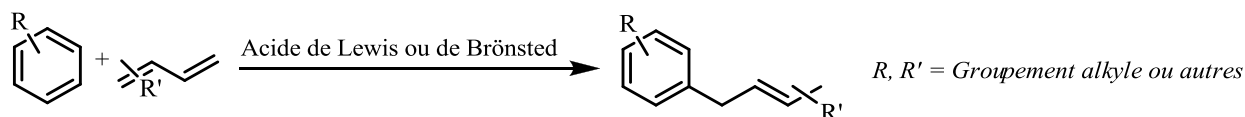


Figure 133 : Produit attendu de l'allylation type Friedel-Crafts à partir de composés 1,3-diéniques

Au début des années 1950, les premières expériences de couplage d'un composé diénique, le butadiène, sur une gamme de composés aromatiques, ont été effectuées avec un catalyseur type acide de Brønsted en quantité catalytique.¹²⁰ Cependant, le produit de couplage attendu n'a pas été observé, le produit final de la réaction étant le 1,3-diphénylbutane. Le produit attendu a bien été obtenu dans une première étape, mais cet intermédiaire réagit avec le benzène pour former le produit bis-arylé (Figure 134).

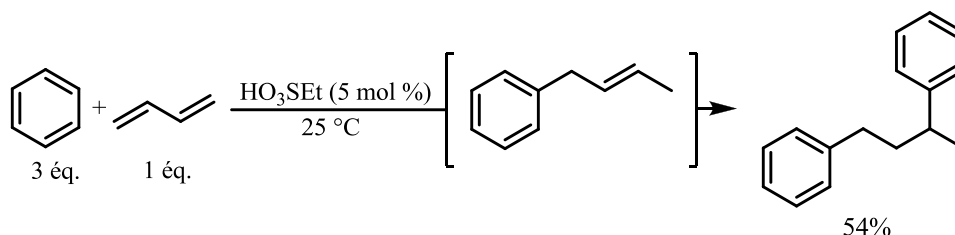


Figure 134 : Allylation de Friedel-Crafts catalysée par HO₃SEt

En abaissant la température de la réaction, on favorise la formation des composés monoallylés avec des rendements moyens de 20 %. Plusieurs essais ont été effectués sur le même type de composé avec de l'acide phosphorique,¹²¹ puis avec des acides forts comme l'acide fluorhydrique et l'acide sulfurique,¹²² mais de nombreux problèmes de sélectivité limitent la réaction et les rendements dépassent rarement les 30 %.

En 1995, l'utilisation d'argile associé avec des sels de Ce³⁺ ou autres métaux comme catalyseurs a été mise en avant.¹²³ Les rendements en produits attendus ne dépassent pas les 30 % et le processus manque de sélectivité (Figure 135).

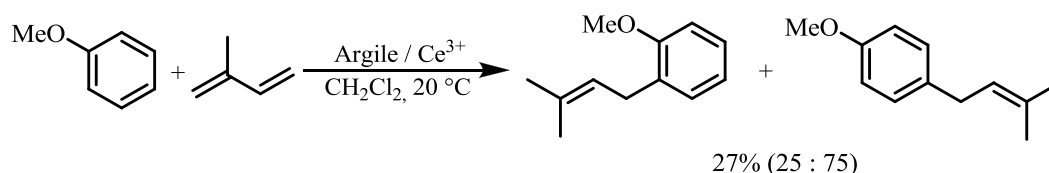


Figure 135 : Alkylation de Friedel-Crafts catalysée par la montmorillonite K10 et des cations métalliques

Un exemple d'alkylation de Friedel-Crafts intermoléculaire a été développé en version hétéroaromatique avec des diènes-1,3. Il met en avant le couplage entre le thiophène utilisé en excès et l'isoprène. En présence d'acide phosphorique en quantité catalytique à 30 °C, on obtient le produit alkylé avec un rendement de 57% (Figure 136). Le principal inconvénient vient de la stabilité des produits formés qui sont soumis à de nombreux problèmes de polymérisation.¹²¹

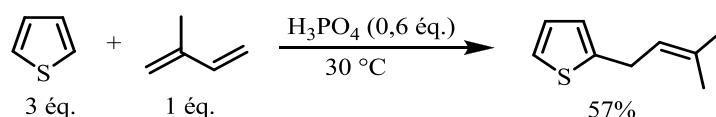


Figure 136 : Alkylation du thiophène catalysée par l'acide phosphorique

Durant ces travaux de thèse, une publication a décrit la possibilité d'effectuer une réaction d'alkylation de Friedel-Crafts à partir de dérivés aromatiques fortement activés et d'isoprène par le triflate de bismuth à 10 mol% dans le toluène avec un rendement de 62% (Figure 137).¹²⁴

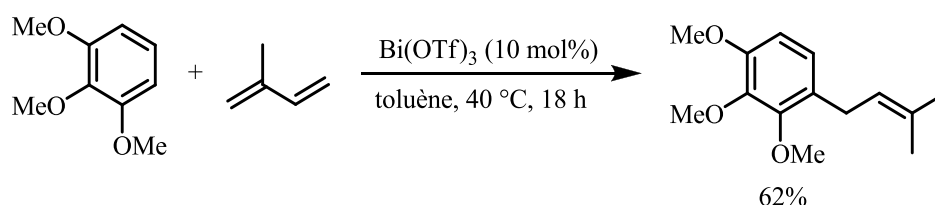


Figure 137 : Alkylation du 1,2,3-triméthoxybenzène catalysée par Bi(OTf)₃

Une approche intramoléculaire permet d'obtenir des structures tricycliques à partir de diènes-1,3 et d'un catalyseur d'or (I) (Figure 138).¹²⁵

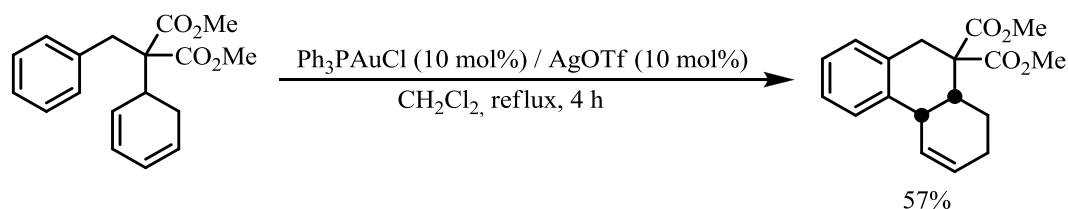


Figure 138 : Alkylation intramoléculaire de type Friedel-Crafts catalysée par Au(I)

L'utilisation de dérivés styréniques comme source de diènes-1,3 a aussi été développée avec CaNTf₂/Bu₄NPF₆,¹²⁶ PPh₃AuCl/AgOTf¹²⁷ et Re₂(CO)₁₀.¹²⁸

III.2.3. Réaction tandem allylation-cyclisation intramoléculaire

Dans le cadre de la formation de systèmes polycycliques, peu d'exemples ont mis en évidence la formation de polycycles par une réaction tandem d'allylation de Friedel-Crafts – cyclisation.

L'acide méthanesulfonique a été testé avec un rendement de 74% en produit cyclisé dans le cas du couplage entre le 1,3-diméthylbenzène et l'isoprène (Figure 139). Cependant, l'ensemble des autres composés aromatiques étudiés montrent des rendements inférieurs à 50%.¹²⁹

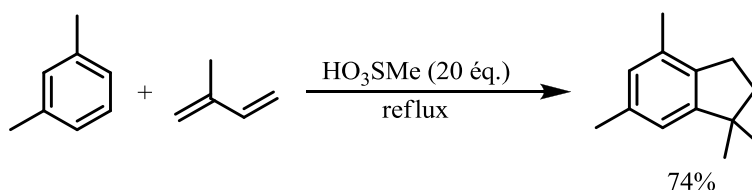


Figure 139 : Synthèse du 1,1,4,6-tétraméthyl-2,3-dihydro-1H-indène catalysée par HO_3SMe

La catalyse de Brönsted supportée par le Nafion- H^{129} ou encore la Modernite¹³⁰ a été testée avec une efficacité limitée (Figure 140).

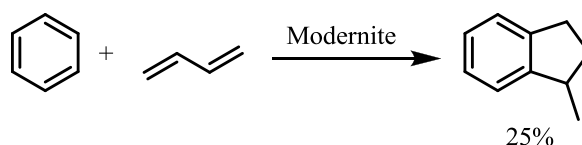


Figure 140 : Réaction tandem allylation/cyclisation catalysée par la Modernite

Les acides de Lewis ont aussi été testés avec le trichlorure d'aluminium ou encore le trifluorure d'arsenic de manière stoechiométrique avec des rendements faibles (Figure 141).¹²⁹

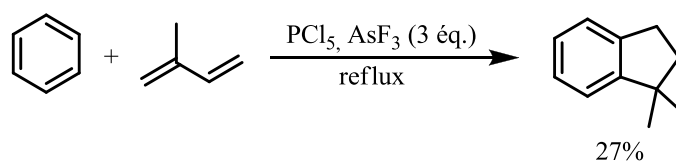


Figure 141 : Réaction tandem allylation/cyclisation catalysée par AsF_3

Les méthodes utilisées sont peu nombreuses et peu efficaces. De plus, elles mettent en avant l'utilisation de promoteurs en quantité sur-stoechiométrique.

III.2.4. Cas particulier du phénol

La réaction d'allylation de Friedel-Crafts présente une particularité lorsqu'elle est appliquée aux dérivés du phénol, car elle aboutit généralement à la formation d'un bicyclic type chromane ou dihydrobenzofurane, au lieu du dérivé couplé en *ortho* (Figure 149).

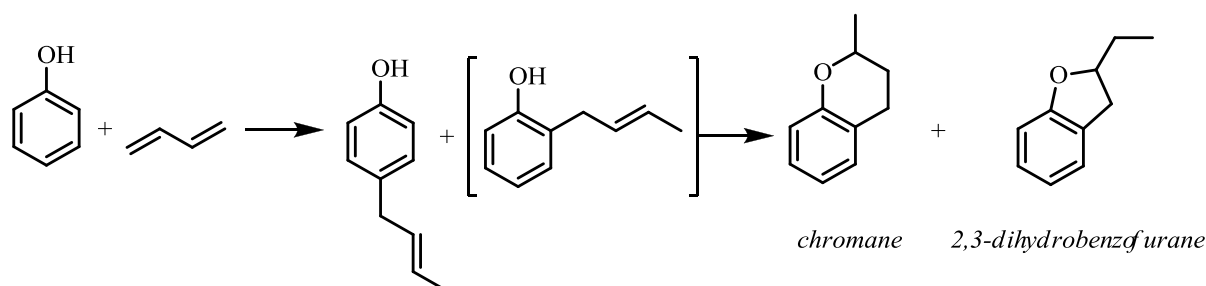


Figure 142 : Produits majoritaires de l'allylation de Friedel-Crafts à partir du phénol et du butadiène

III.2.4.1. Utilisation d'acides de Brönsted

Un des premiers exemples de formation d'un composé de type chromane par condensation d'un diène-1,3 sur un composé phénolique a été effectué en 1939,¹³¹ pour la formation de dérivés de la vitamine E possédant ce type de squelette. L'utilisation d'acide acétique comme solvant et promoteur de type acide de Brönsted permet d'obtenir le composé recherché avec un rendement de 48% (Figure 143).

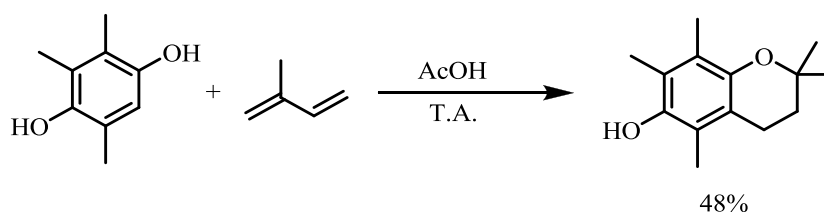


Figure 143 : Synthèse d'un dérivé de la vitamine E catalysée en milieu acide acétique

L'acide phosphorique a été testé avec succès mais aucun rendement n'est fourni lors des premières études publiées.¹³² Ce même promoteur permet d'obtenir la structure chromane avec des rendements faibles, confirmant le manque d'efficacité du catalyseur lorsque le substrat n'est pas suffisamment activé (Figure 144).¹³³

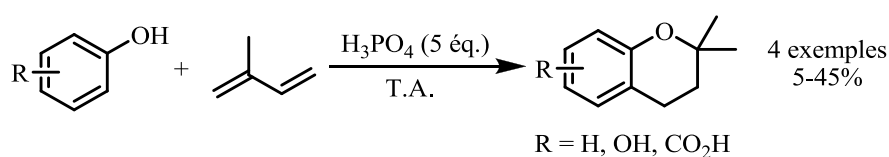


Figure 144 : Synthèse de chromanes à l'aide d'acide phosphorique

L'activation du cycle aromatique permet d'obtenir de meilleurs résultats dans des conditions réactionnelles identiques. Malgré ces limitations, l'acide phosphorique a largement été utilisé pour la synthèse de ce type de composés.¹³⁴

L'utilisation de la catalyse hétérogène avec les zéolites ne permet pas d'améliorer les rendements (Figure 145).¹³⁵

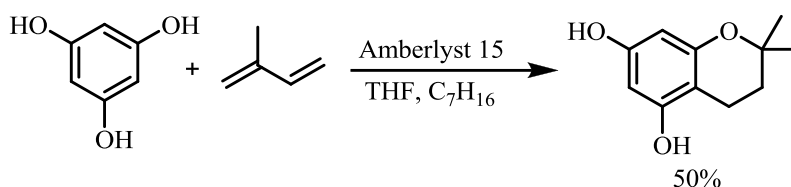


Figure 145 : Synthèse de chromane catalysée par l'Amberlyst 15

D'autres types de zéolites ont été testés avec une efficacité variable selon les substrats utilisés.¹³⁶

III.2.4.2. Utilisation d'acides de Lewis

L'utilisation d'aluminium métallique en présence de phénol permet de former, *in situ*, l'acide de Lewis $\text{Al}(\text{OPh})_3$, qui à haute température, donne un rendement faible de 36% (Figure 146).¹³⁷

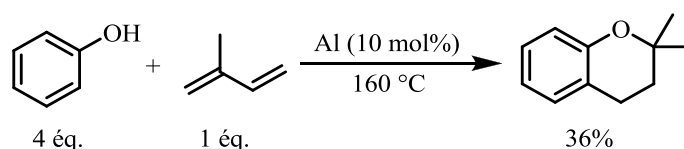


Figure 146 : Synthèse de chromane catalysée par l'aluminium et le phénol

L'utilisation directe du triphénolate d'aluminium a été testée trente ans plus tard avec de meilleurs rendements.¹³⁸

En 1975, l'utilisation de trifluorure de bore en quantité sur-stoechiométrique permet d'obtenir la structure chromane polysubstituée avec un rendement de 77% (Figure 147).¹³⁹ Cependant, lors de l'extension de la méthodologie à un ensemble de composés aromatiques, les résultats obtenus sont moins intéressants.¹⁴⁰

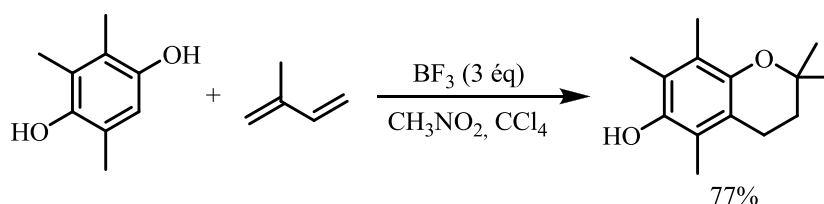


Figure 147 : Synthèse de chromane par le trifluorure de bore

Le trichlorure d'aluminium a été testé sur différents dérivés phénoliques avec une efficacité comparable (Figure 148).¹⁴¹

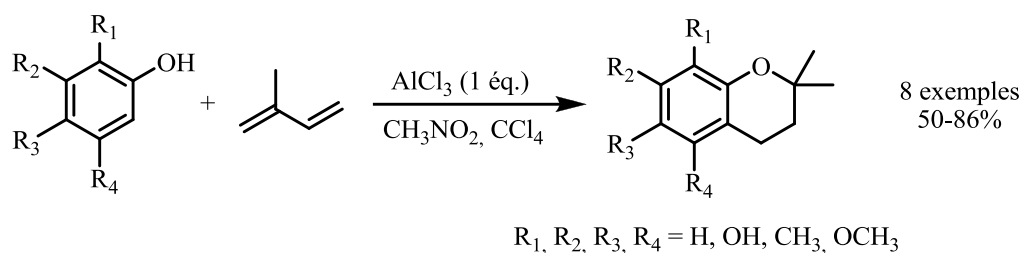


Figure 148 : Synthèse de chromanes à l'aide de trichlorure d'aluminium

Afin d'améliorer les rendements, la combinaison entre un acide de Lewis classique et un acide de Brønsted a été essayée.¹⁴² Cependant l'effet souhaité a été très limité, notamment en présence de la combinaison dichlorure de zinc / acide acétique avec un rendement de 44% (Figure 149).¹⁴³

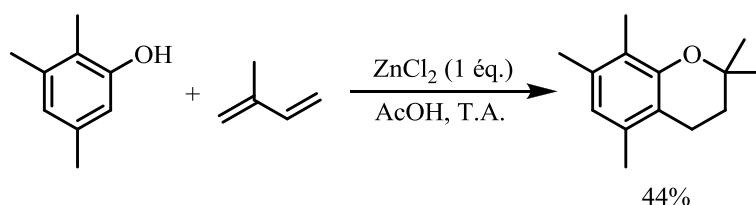


Figure 149 : Synthèse de chromanes en présence de dichlorure de zinc dans l'acide acétique

L'utilisation des superacides de Lewis a permis d'obtenir avec efficacité les squelettes recherchés. L'utilisation de triflate d'argent à 5 mol% en présence d'une large gamme de composés aromatiques mais aussi de diènes-1,3¹⁴⁴ donne de bons rendements (Figure 150). Cu(OTf)₂¹⁴⁵ et Bi(OTf)₃¹²⁴ ont montré une réactivité comparable.

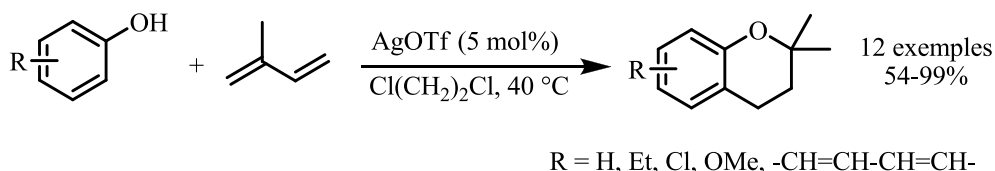


Figure 150 : Synthèse de chromanes catalysée par le triflate d'argent

Les triflates métalliques ayant montré leur efficacité, ils ont été combinés aux liquides ioniques. En remplacement des solvants organiques traditionnels, les liquides ioniques permettent la stabilisation des états de transition chargés par la présence, dans leur structure, de zones fortement polaires. Combinés aux autres propriétés que possèdent ces solvants en termes de stabilité, sécurité, solubilisation..., ils offrent une alternative dans le domaine de la synthèse organique. En combinaison avec le triflate de scandium, les résultats obtenus sont intéressants (Figure 151).^{144a}

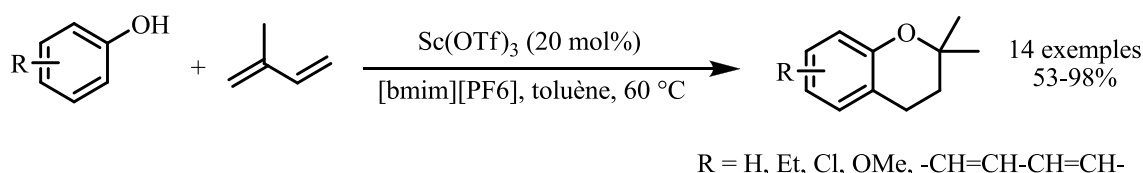


Figure 151 : Synthèse de chromanes catalysée par le triflate de scandium dans un liquide ionique

III.2.4.3. Utilisation de catalyseurs organométalliques

Des complexes à base de platine, de rodhium et de palladium ont été testés, mais dans tous les cas des mélanges complexes sont obtenus, dû à un manque de sélectivité.¹⁴⁶ De plus, l'apparition de formes non cyclisées ainsi que des conversions en produit de départ n'excédant pas les 60% montrent la limite de l'utilisation de ces catalyseurs (Figure 152).

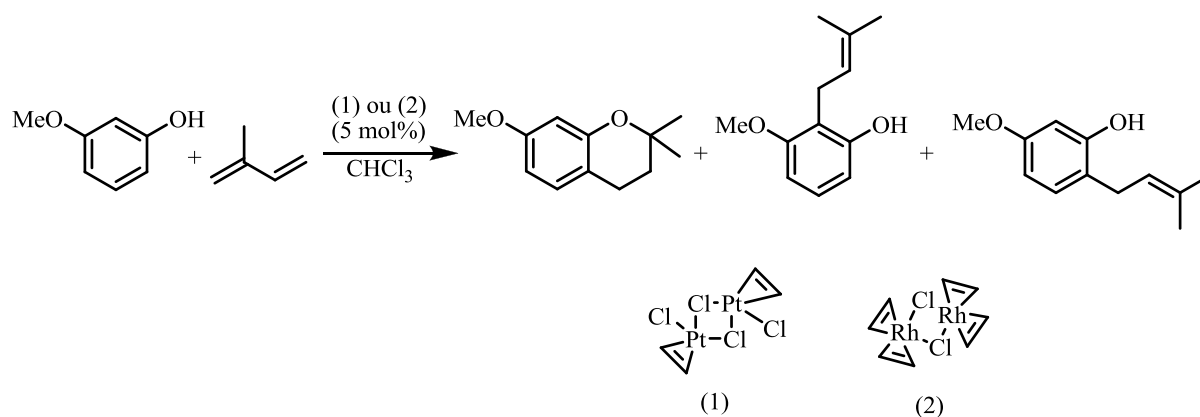


Figure 152 : Synthèse de chromanes catalysée par des dérivés de platine et de rhodium

D'autres catalyseurs organométalliques ont été testés avec des limitations identiques avec des dérivés du rhodium¹⁴⁷ et du molybdène.^{142c}

Nous avons pu constater dans la littérature portant sur la réaction d'allylation de Friedel-Crafts à partir de composés diéniques-1,3, que les cas rencontrés ont traité principalement des phénols, et avaient pour but la synthèse de molécules de type chromane. Dans les rares publications étudiant des dérivés aromatiques non phénoliques, peu de catalyseurs ont été décrits et les rendements de couplage restent généralement faibles.

III.3. Résultats et discussions

III.3.1. Etude préliminaire de la réaction d'allylation de type Friedel-Crafts

Dans ce travail, nous avons abordé dans un premier temps la réaction d'allylation de Friedel-Crafts entre l'anisole et l'isoprène comme réaction modèle, avec un ratio anisole : isoprène de 1 : 1. Les catalyseurs de choix ont été les triflates métalliques que l'on utilise à hauteur de 10 % molaire. Le solvant est le nitrométhane et nous travaillons à 25°C dans un bain thermostaté. En accord avec la littérature, les produits attendus seraient les suivants (Figure 153).

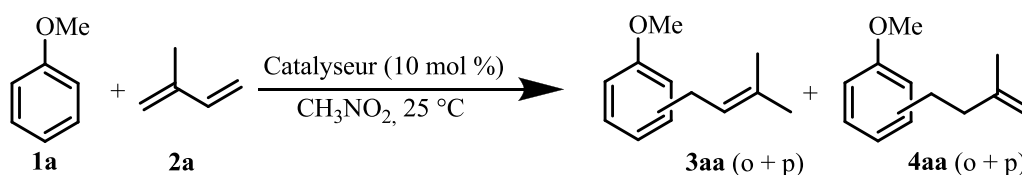


Figure 153 : Réaction modèle d'allylation de Friedel-Crafts

Dans une première réaction, le catalyseur a été le triflate d'indium, qui s'était montré le plus efficace lors de la réaction entre l'anisole et l'acétate de prényle.⁶³ Après 4 heures, nous avons observé par chromatographie en phase gazeuse et CPG/SM, l'apparition de quatre produits de monoallylation majoritaires (95 %), mais aussi de faibles quantités de produits bisallylés (4 %) et de produits bisarylés (1 %), en accord avec le manque de sélectivité noté dans la littérature.¹²¹⁻¹²²

Après séparation par HPLC semi-préparative et analyse RMN, nous avons pu déterminer la structure des quatre isomères de monoallylation **3** et **4**. Les deux isomères majoritaires (90 % du mélange selon CPG) sont les composés 1-méthoxy-4-(3-méthylbut-2-ényl)benzène *p*-**3aa** et le 1-méthoxy-2-(3-méthylbut-2-ényl)benzène *o*-**3aa** (Figure 154).

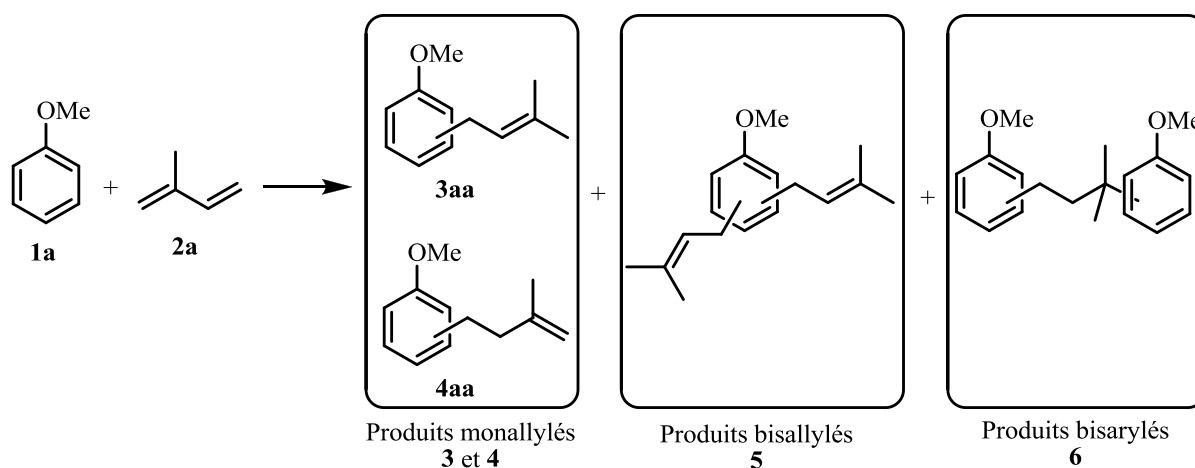


Figure 154 : Produits obtenus lors de l'allylation de type Friedel-Crafts

Afin de quantifier la formation de produits monoallylés **3** et **4**, il a été nécessaire, après isolement des produits, d'évaluer le facteur de réponse de chacun sur un détecteur CPG de

type F.I.D. en fonction d'un témoin interne (dodécane) et ainsi pouvoir comparer par la suite les rendements et les sélectivités lors de l'étude de l'influence de divers paramètres. Les produits minoritaires **5** et **6**, non isolés, ont été détectés par spectrométrie de masse.

III.3.2. Influence des divers paramètres

III.3.2.1. Etude de l'influence de la nature du catalyseur

Nous avons tout d'abord examiné l'influence de divers triflates métalliques comme catalyseurs. Un screening de l'activité des catalyseurs a été effectué dans les conditions de la réaction modèle. Dans chaque cas, une étude de la cinétique ainsi que de la sélectivité envers les produits monoallylés (**3** et **4**) ont constitué une bonne base pour choisir les catalyseurs les plus efficaces. Nous avons pu observer plusieurs types de comportement suivant le catalyseur utilisé (Figure 155).

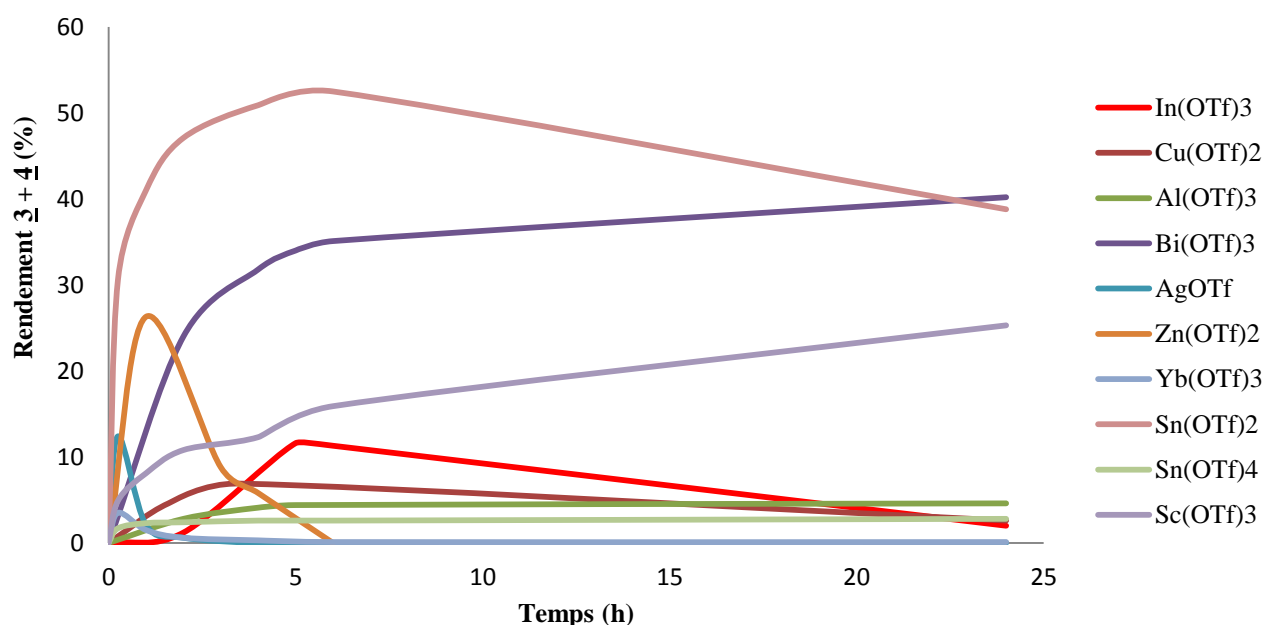


Figure 155 : Etude de l'activité des catalyseurs sur la réaction entre l'anisole et l'isoprène

Les catalyseurs comme $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Al}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ et $\text{Sn}(\text{OTf})_4$ sont peu ou pas efficaces pour la formation des produits attendus **3** et **4**. Cela s'explique par une faible activité du catalyseur ou bien par la polymérisation rapide de l'isoprène. En effet, on note dans ces cas qu'aucun produit de couplage de type **3** ou **4** n'est formé alors que le diène disparaît rapidement. Ces catalyseurs favorisent la réaction de polymérisation du diène au détriment de la réaction d'allylation de Friedel-Crafts et sont donc à écarter.

Certains autres catalyseurs comme $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ et AgOTf sont efficaces, en début de réaction, avant de voir décroître tout aussi vite la quantité de produits monoallylés. Ceci s'explique par la formation rapide des produits de bisallylation **5** et bisarylation **6**, dès l'apparition des produits monoallylés **3** et **4**.

Dans certains cas, comme avec le $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ et le $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, la formation de ces produits secondaires est plus lente d'où une augmentation de la quantité de produits monoallylés. Toutefois, on note une meilleure performance avec $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ par rapport au $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.

Un cas intermédiaire est celui du $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ et du $\text{In}(\text{OTf})_3$, qui conduisent à de bons rendements en **3** et **4** puis au bout d'un certain temps, on observe une baisse de ces rendements liée à la formation des produits secondaires notamment des produits de dégradation comme la polymérisation (Figure 156).

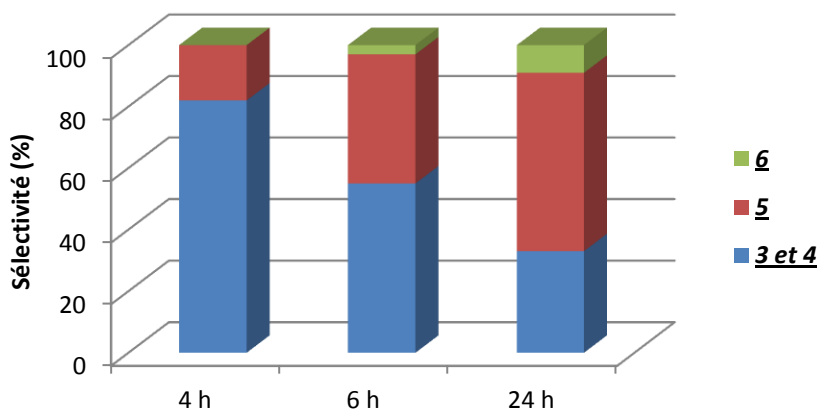


Figure 156 : Sélectivité de la réaction d'allylation de Friedel-Crafts avec le triflate d'étain (II)

Le choix du catalyseur s'est alors fixé sur les deux plus efficaces, c'est-à-dire le $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, et nous avons aussi conservé l' $\text{In}(\text{OTf})_3$ pour des comparaisons avec des allylations avec des acétates d'allyle, réalisées auparavant au laboratoire.⁶³ Les rendements des produits de monoallylation **3** + **4** sont de 49 % au bout de 4 h avec $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, de 40 % avec $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ après 1 h et de 14 % avec $\text{In}(\text{OTf})_3$ après 5 h.

III.3.2.2. Etude de l'influence du solvant

Trois solvants polaires aprotiques ont été choisis : le nitrométhane, le dichlorométhane et le 1,2-dichloroéthane. En effet, ils favorisent la solubilisation des catalyseurs, tout en étant peu coordinants *vis-à-vis* de ceux-ci.

Nous avons testé les trois catalyseurs sélectionnés dans les mêmes conditions que précédemment, en changeant uniquement le solvant, et en effectuant des suivis cinétiques (Figure 157). Pour le $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ainsi que pour le triflate $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, le solvant le plus efficace semble être le nitrométhane. Dans le cas de $\text{In}(\text{OTf})_3$, la situation est différente : le dichloroéthane (DCE) semble être le solvant le plus intéressant. Dans le nitrométhane, le triflate d'indium est beaucoup plus réactif et conduit à la formation de produits secondaires alors que dans le dichloroéthane, solvant moins polaire, la réactivité de ce dernier est diminuée, limitant ainsi les réactions parasites.

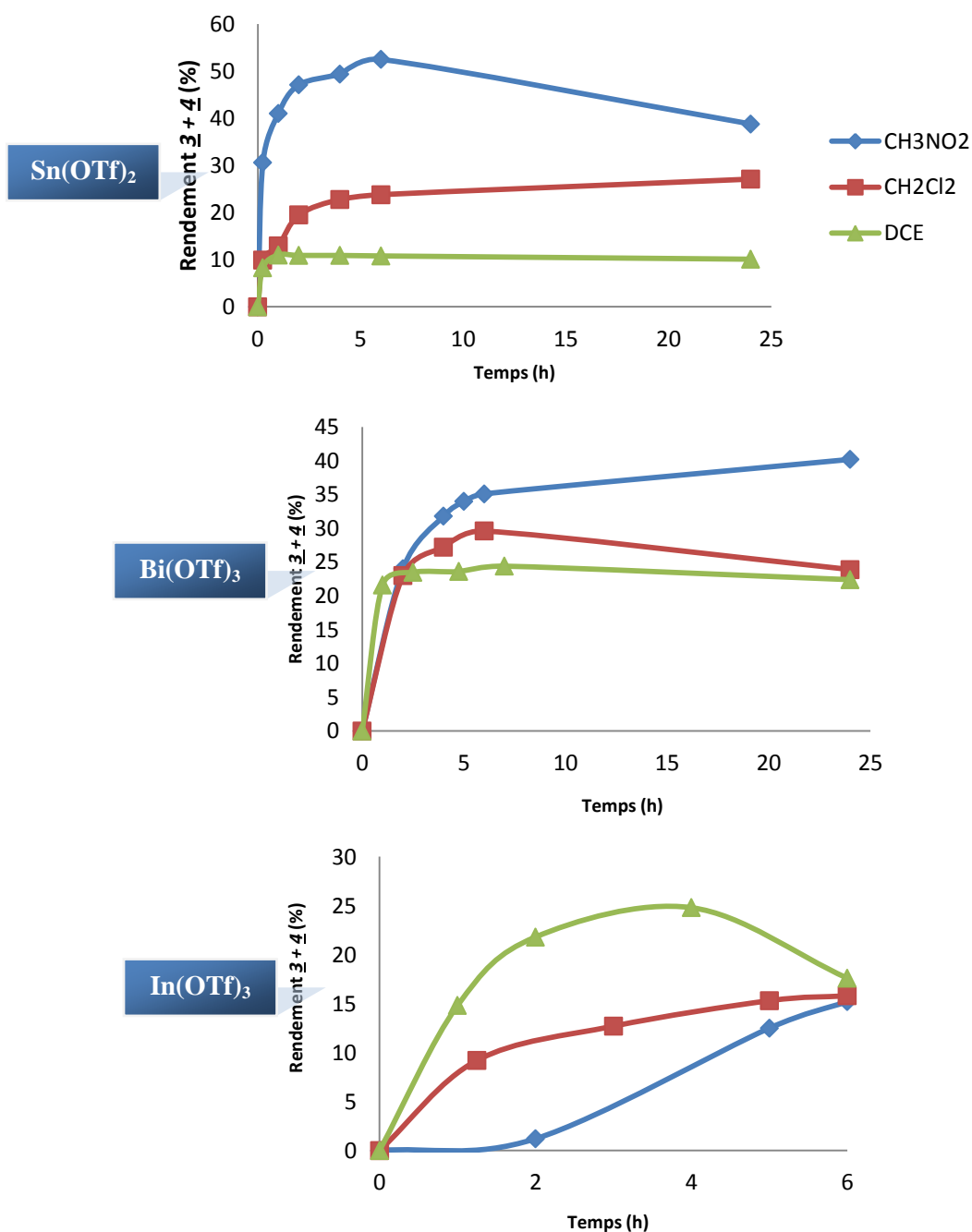


Figure 157 : Comparaison des cinétiques de la réaction avec différents solvants

III.3.2.3. Etude de la réaction avec un excès de dérivé aromatique et en l'absence de solvant

Les rendements obtenus jusqu'à présent sont modérés notamment en raison des réactions secondaires, dont principalement la réaction de polymérisation de l'isoprène. Afin de limiter cette dernière, l'isoprène est mis en défaut par rapport au dérivé aromatique, qui peut ainsi être utilisé comme solvant, afin de favoriser la réaction d'allylation au détriment de la polyallylation et de la polymérisation.

Des réactions à 25 °C entre l'anisole et l'isoprène sous atmosphère inerte ont été menées en l'absence de solvant, ce rôle étant directement tenu par le composé aromatique présent en excès. Le graphe ci-dessous permet d'évaluer l'excès d'anisole le plus favorable (Figure 158).

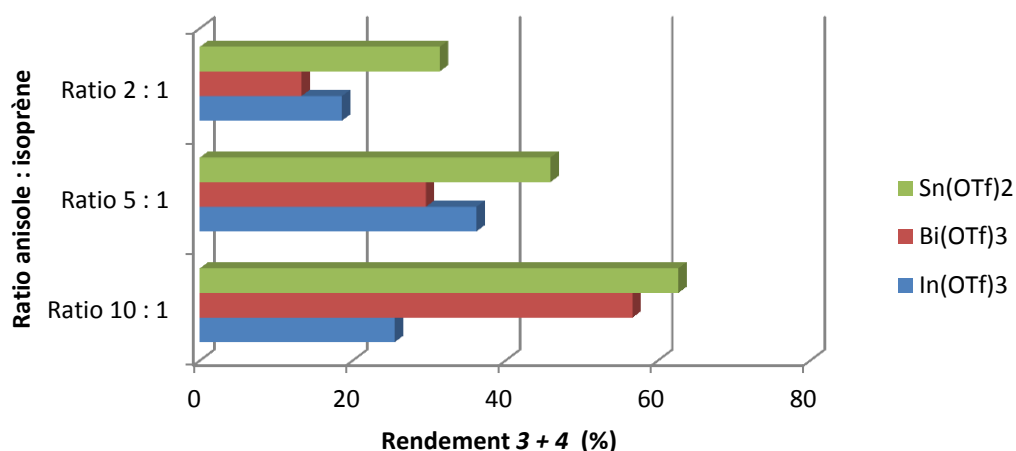


Figure 158 : Etude de l'influence du ratio anisole/isoprène dans des couplages en absence de solvant

Nous constatons que plus le ratio anisole/isoprène est important, plus la réaction est efficace. De plus, les rendements obtenus pour un ratio 10 : 1 sont supérieurs à ceux obtenus en présence de solvant. Il est intéressant de noter qu'avec In(OTf)₃, la réaction est plus efficace avec un ratio 5 : 1 que 10 : 1.

Au vu des résultats, nous nous sommes focalisés sur le Bi(OTf)₃ et le Sn(OTf)₂ comme catalyseurs, qui semblent donner les résultats les plus prometteurs. Les nouvelles conditions choisies sont donc basées sur l'utilisation du ratio anisole : isoprène de 10 : 1, sans solvant additionnel.

III.3.2.4. Etude de l'influence de la quantité de catalyseur

Bien que nous travaillions dans des conditions catalytiques, la recherche de catalyseurs qui restent actifs en faibles proportions sans perte d'activité est un challenge.

Nous avons testé l'influence de la quantité de catalyseur avec le Bi(OTf)₃ et le Sn(OTf)₂. Les résultats obtenus montrent deux tendances opposées selon le catalyseur utilisé. Le triflate d'étain (II) voit son activité fortement diminuer lorsque sa quantité décroît (Figure 159).

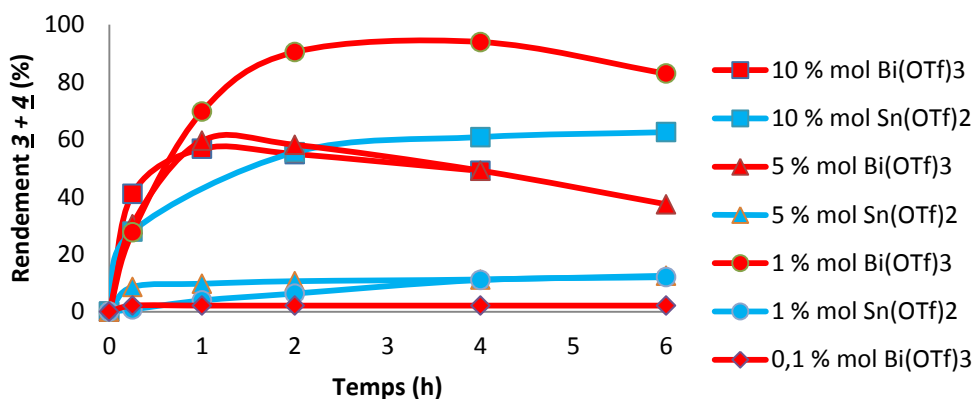


Figure 159 : Etude de l'influence de la quantité de catalyseur pour $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Bi}(\text{OTf})_3$

Le résultat est différent lorsque l'on utilise le triflate de bismuth. En effet, moins on utilise de catalyseur et plus la réaction est efficace *vis-à-vis* de la formation de **3** et **4**, ce qui pourrait s'expliquer par une diminution de la polymérisation de l'isoprène au profit de la réaction de monoallylation. Des essais effectués à 0,1 % mol montrent cependant les limites de ce phénomène. Le triflate de bismuth permet d'atteindre des rendements de **3** et **4** à partir de l'anisole et de l'isoprène (ratio 10 : 1) allant jusqu'à 94 %, en quatre heures, tout en étant utilisé à 1 % molaire et à 25 °C. Dans cette réaction, les produits **3** et **4** sont obtenus avec une sélectivité de 98 % et une proportion **3** : **4** de 85 : 15, les sélectivités *o* : *p* étant de 25 : 75 pour **3aa** et **4aa**.

III.3.2.5. Etude de l'influence de la température

Il a été observé qu'une augmentation de la température augmente le phénomène de polymérisation de l'isoprène et entraîne une diminution des rendements en produits de monoallylation (Figure 160). De même, un abaissement de la température diminue aussi les rendements de la réaction par un ralentissement de l'allylation de Friedel-Crafts, alors que le diène disparaît toujours par polymérisation. Nous avons donc poursuivi nos essais à 25 °C.

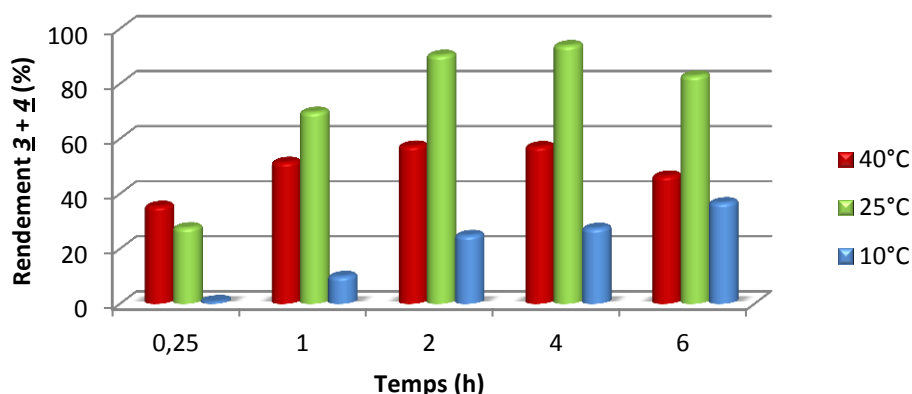
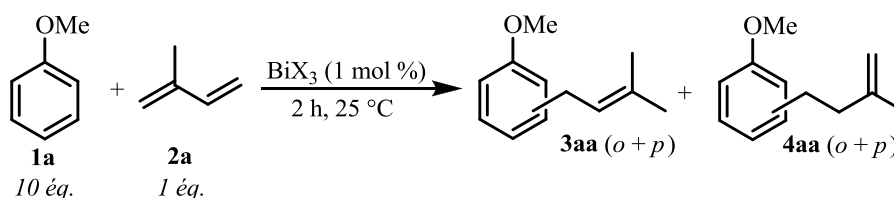


Figure 160 : Etude de l'influence de la température dans la réaction de **1a** et **2a** avec $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (1 mol%)

III.3.2.6. Etude de l'effet des contre-ions du bismuth (III)

Le triflate de bismuth (III) s'étant montré le meilleur catalyseur, afin d'évaluer l'influence des anions triflates du catalyseur, nous avons étudié l'effet de divers sels de bismuth (III) (Tableau 15).

Tableau 15 : Etude de l'influence des catalyseurs de bismuth (III)



Catalyseurs	Rendement 3 + 4 (%)	Sélectivité (%)		
		3 + 4	5	6
$\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	90	94	5	1
$\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 6\text{DMSO}$	53	> 99	-	-
BiI_3	Traces	> 99	-	-
BiBr_3	Traces	> 99	-	-
BiCl_3	6	> 99	-	-
$\text{Bi}(\text{OAc})_3$	Traces	> 99	-	-

Nos résultats montrent que l'anion du catalyseur joue un rôle crucial dans la réaction, puisque seul le ligand triflate conduit à des rendements corrects après 2 h de réaction à 25 °C.

III.3.2.7. Conditions optimisées

Après l'étude des différents paramètres, il en est ressorti des conditions optimales pour la réaction d'allylation de Friedel-Crafts entre l'anisole et l'isoprène, afin de limiter au maximum les réactions secondaires sont (Figure 161) une réaction sans solvant avec un ratio anisole : isoprène de 10 : 1, 1 % de triflate de bismuth, sous atmosphère inerte à 25 °C pendant 4 h.

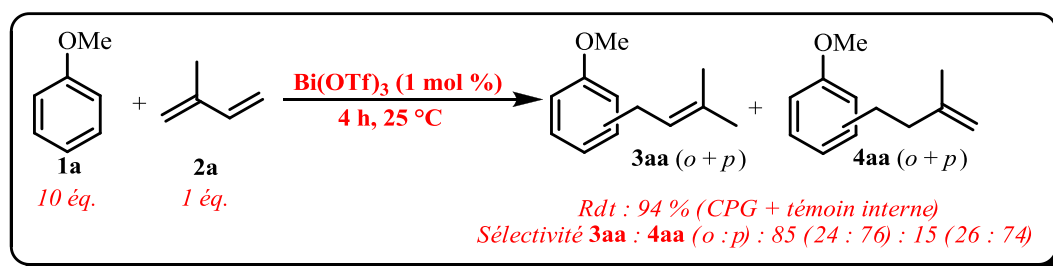


Figure 161 : Conditions d'optimisation de la réaction modèle

III.3.3. Extension de la méthode

Nous avons étendu la méthodologie à un ensemble de composés aromatiques monosubstitués différemment activés. Une première série a été testée avec des groupements désactivants tels que -F, -Cl, -Br, -Ac, -CN, -SO₃H, -CO₂H, -CO₂Me, -NO₂ et -CF₃. La formation des produits attendus n'a jamais été observée au détriment de la polymérisation de l'isoprène.

Dans le cas du benzène, on observe uniquement la polymérisation de l'isoprène. Malgré l'activation du cycle aromatique par des groupements faiblement activants comme le méthyle ou le phényle, les résultats sont similaires. La présence d'un groupement amide ne montre pas l'apparition du composé d'allylation recherché. Seule l'anisole étudié dans le cadre de la réaction modèle permet d'obtenir les produits de prénylation **3aa** et **4aa**.

L'extension de la méthode s'est avérée difficile. Seuls les composés activés par des éthers permettent d'accéder à des composés prénylés avec l'isoprène et le triflate de bismuth (1 mol%) à température ambiante.

La méthodologie développée possède cependant deux défauts :

- 116

- Dans certains cas, l'absence de solvant est possible uniquement lorsque le composé aromatique de départ est un liquide.

Lors d'une extension de méthode, il est donc nécessaire de tenir compte de l'ajout de solvant mais aussi de chercher à diminuer le ratio composé aromatique / diène-1,3.

III.3.4. Développement de la réaction tandem allylation cyclisation intramoléculaire

A partir de cette étude préliminaire, nous constatons qu'il est nécessaire d'activer le cycle aromatique afin d'effectuer efficacement la première étape d'allylation de Friedel-Crafts. Sur cette base, nous avons souhaité compléter ce premier processus par une réaction de cyclisation afin d'obtenir, en une étape, les produits polycycliques recherchés.

III.3.4.1. Optimisation

Une augmentation de la température ou une augmentation de la quantité de catalyseur sont deux paramètres susceptibles de faciliter la cyclisation. Nous avons testé cette réaction à partir des composés obtenus après allylation de Friedel-Crafts, en augmentant la température, dans le nitrométhane à reflux en présence de 5 mol% de triflate de bismuth. Nous obtenons alors deux composés cyclisés **7aa** et **7aa'** difficilement séparables avec un rendement global de 96% (Figure 163).

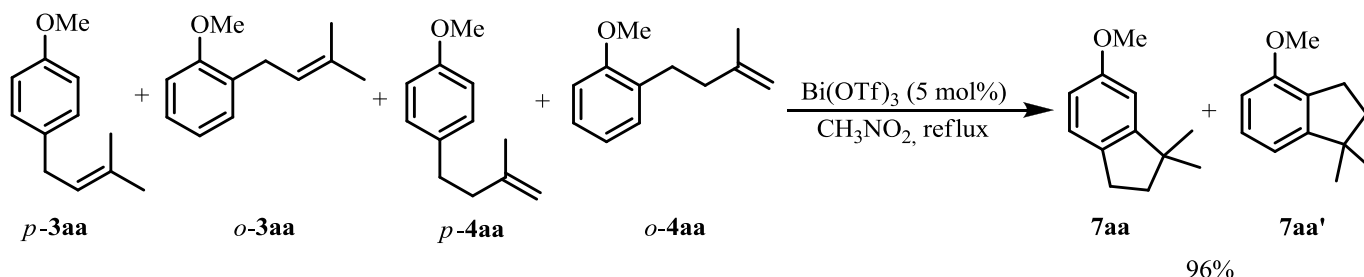


Figure 163 : Cyclisation des composés **3aa** et **4aa** en présence de triflate de bismuth

Nous nous sommes orientés vers des composés aromatiques polysubstitués activés afin de développer la réaction tandem d'allylation – cyclisation intramoléculaire, procédé peu décrit dans la littérature et celles-ci utilisant uniquement des quantités sur-stoechiométriques de promoteurs.

Le 1,2-diméthoxybenzène a été choisi comme modèle afin de développer cette réaction tandem car la position des substituants permet d'activer deux positions voisines du cycle aromatique. Elle peut donc permettre de favoriser la réaction de prénylation puis la cyclisation sur la seconde position activée. Avec 1 mol% de triflate de bismuth à température ambiante et sans solvant, nous obtenons la formation d'un composé cyclisé **7ba** avec un rendement de 9% (Figure 164). L'ajout d'un second équivalent d'isoprène augmente le rendement à 16% permettant ainsi d'envisager la réduction du ratio 10 : 1.

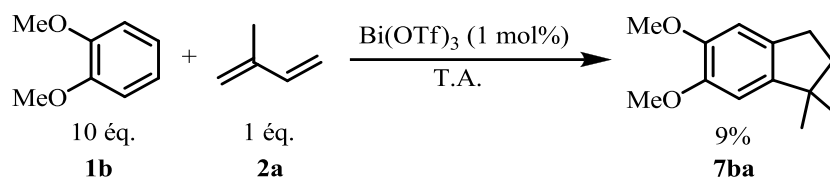


Figure 164 : Réaction tandem allylation-cyclisation dans les conditions précédemment optimisées

Le suivi cinétique de la réaction montre que la réaction de cyclisation intramoléculaire s'effectue plus lentement que la réaction de prénylation.

Un autre essai a été effectué avec un ratio cycle aromatique – isoprène de 1 : 1 et 5 mol% de triflate de bismuth. On observe la formation de nombreux produits secondaires comme la bis- voire la trisallylation mais un rendement en produit cyclisé **7ba** qui augmente à 22%. L'ajout du nitrométhane comme solvant permet d'améliorer les rendements de 5%. Un suivi cinétique permet d'observer que lorsque **7ba** est obtenu, nous ne constatons pas sa diminution par ajout d'isoprène. Les réactions de prénylation de Friedel-Crafts ne semblent pas s'effectuer sur la forme cyclisée **7ba**. L'origine des produits secondaires de bisallylation **5ba** et trisallylation **5ba'** provient des intermédiaires non cyclisés (Figure 165).

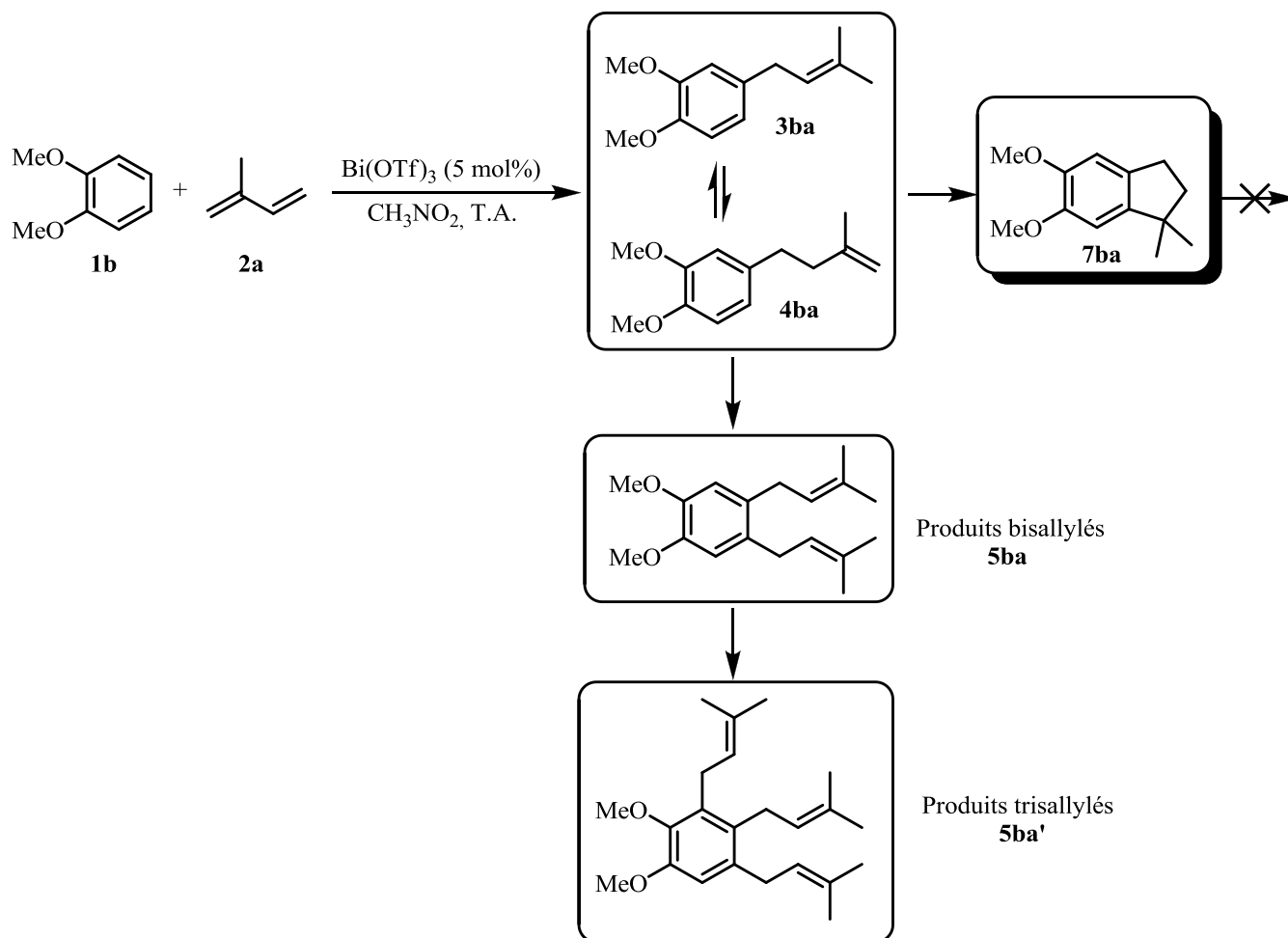
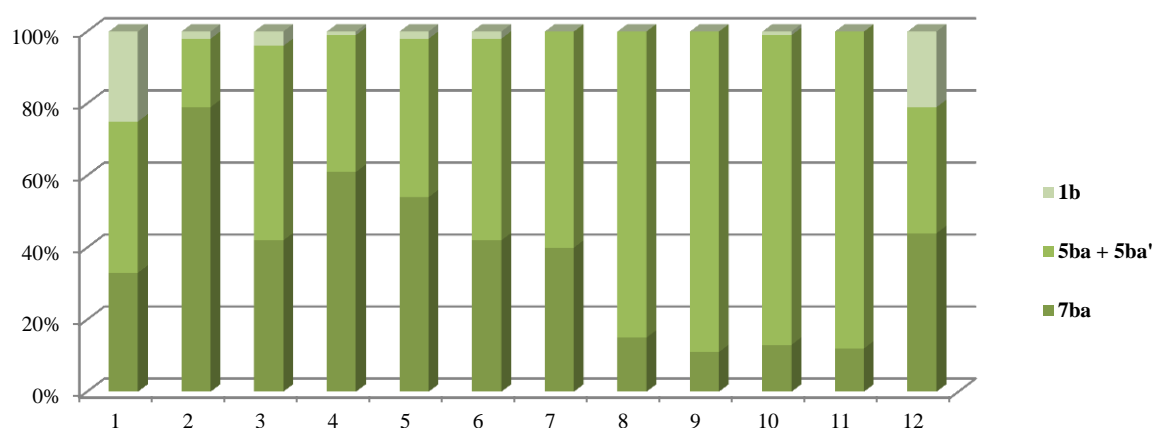


Figure 165 : Voies principales de synthèse des composés observés

Afin de réduire le ratio **1b** : isoprène et de limiter les réactions secondaires dans l'objectif de synthétiser le composé cyclisé **7ba** plus efficacement, nous avons utilisé un pousse-seringue afin de contrôler la concentration d'isoprène dans le milieu et favoriser la réaction de cyclisation.

Nous avons optimisé la réaction entre **1b** et **2a** (ratio 1 : 1,5) en étudiant les différents paramètres comme la quantité de catalyseur, le solvant, la concentration, la vitesse d'ajout et la température (Figure 166).

Entrée	Bi(OTf) ₃	Solvant	□	Vitesse d'addition ^a	T (°C)	Rdt 7ba (%)	5ba + 5ba' (%)
1	10	CH ₃ NO ₂	1 M	1 mL/h	25	33	42
2	5	CH ₃ NO ₂	1 M	1 mL/h	25	79	19
3	2,5	CH ₃ NO ₂	1 M	1 mL/h	25	42	54
4	5	CH ₃ NO ₂	0,5 M	1 mL/h	25	61	38
5	5	CH ₃ NO ₂	0,25 M	1 mL/h	25	54	44
6	5	CH ₃ NO ₂	1 M	0,5 mL/h	25	42	56
7	5	CH ₃ NO ₂	1 M	0,25 mL/h	25	40	60
8	5	CH ₂ Cl ₂	1 M	1 mL/h	25	15	85
9	5	(CH ₂ Cl) ₂	1 M	1 mL/h	25	11	89
10	5	C ₆ H ₅ CH ₃	1 M	1 mL/h	25	13	86
11	5	CH ₃ NO ₂	1 M	1 mL/h	0	12	88
12	5	CH ₃ NO ₂	1 M	1 mL/h	40	44	35



^a Seringue de 1 mL rempli du mélange isoprène – CH₃NO₂.

Figure 166 : Optimisation de la réaction tandem allylation-cyclisation entre **1b** et **2a**

Nous avons étudié la quantité de catalyseur comme premier paramètre (entrées 1–3). Lorsque la quantité de catalyseur est trop importante, on augmente la formation de produits

secondaires notamment de polymérisation (entrée 1). Lorsque cette quantité est trop faible, la réaction de cyclisation ne s'effectue pas assez rapidement, augmentant ainsi la part de produit de bisallylation **5ba** et trisallylation **5ba'** (entrée 3). L'utilisation de 5 mol% de triflate de bismuth permet d'obtenir le produit cyclisé **7ba** avec un bon rendement de 79% (entrée 2).

La concentration initiale de **1b** joue aussi un rôle important. Plus la réaction est diluée plus les rendements en **7ba** diminuent au profit des réactions secondaires de bisallylation (entrées 2,4,5) par accumulation d'isoprène, plus rapides que la réaction de cyclisation.

Le même phénomène est observé lorsque la vitesse d'ajout est ralentie (entrées 2,6,7).

Différents solvants ont été testés, le dichlorométhane (entrée 8), le dichloroéthane (entrée 9) et le toluène (entrée 10) sont peu efficaces. La nécessité d'un solvant fortement polaire comme le nitrométhane afin d'effectuer les deux réactions consécutivement est indispensable.

L'influence de la température a été évaluée. Lorsque la réaction s'effectue à 0 °C (entrée 11), on observe que la réaction de cyclisation intramoléculaire ne s'effectue pas assez rapidement entraînant la formation de produits secondaires. Au contraire, lorsque la température est augmentée à 40 °C (entrée 12), on observe la rapide polymérisation du diène en plus des polyprénylations.

Les meilleures conditions sont obtenues avec 5 mol% de Bi(OTf)₃ dans le nitrométhane avec une concentration initiale de 1 M avec l'ajout de l'isoprène à une vitesse de 1 mL/h à 25 °C (entrée 2).

III.3.4.2. Extension de la méthode de couplage

III.3.4.2.1. Extension à d'autres diènes-1,3

Nous avons souhaité élargir la gamme de diènes-1,3 pour ces couplages sur le 1,2-diméthoxybenzène (Figure 167).

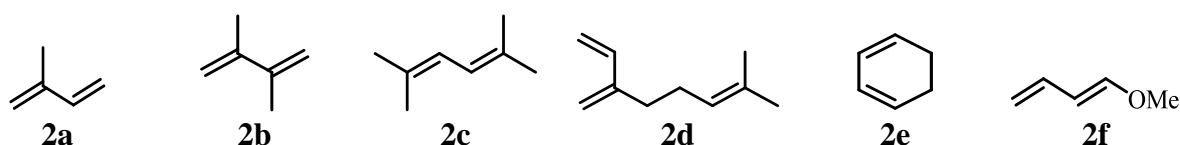


Figure 167 : Diènes-1,3 testés pour la réaction tandem

Les six différents diènes-1,3 commerciaux ont été testés dans les conditions optimisées précédemment. Le 2,3-diméthylbutadiène **2b** permet d'obtenir un très bon rendement en **7bb** de 95% alors que le 2,5-diméthyl-2,4-hexadiène **2c** permet d'atteindre un bon rendement en **7bc** de 71% (Figure 168).

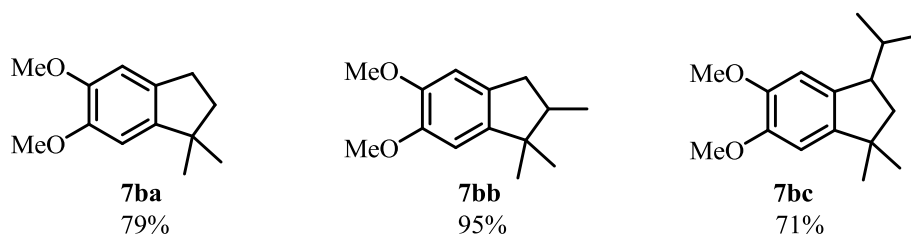


Figure 168 : Produits de la réaction tandem selon le diène-1,3 utilisé

Dans le cas du myrcène **2d**, le phénomène de polymérisation est très important. Cependant, on constate l'apparition de plusieurs produits possédant la masse recherchée mais nous n'avons pas pu les isoler. Des optimisations supplémentaires sont en cours afin de faire converger les isomères obtenus vers un unique composé majoritaire.

Le 1,3-cyclohexadiène **2e** effectue la première étape d'allylation de Friedel-Crafts. Cependant on observe rapidement la disparition partielle du produit obtenu **3be** en faveur du produit réduit **3be'** (Figure 169). De plus, la réaction forme de nombreux produits de bis-allylation et la conversion est partielle (< 40 %).

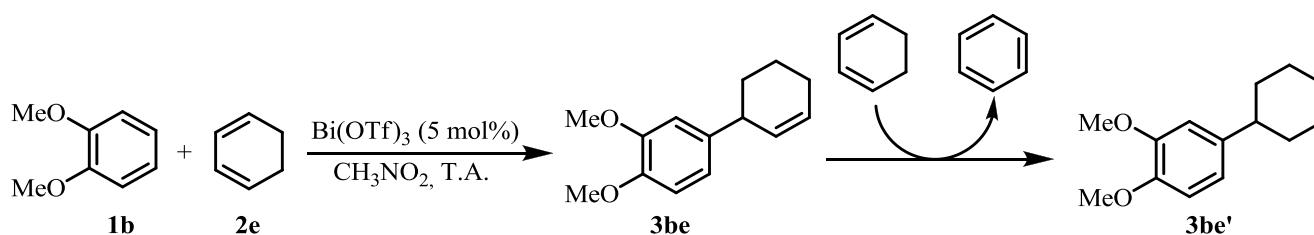


Figure 169 : Réaction entre **1b** et **2e** catalysée par le triflate de bismuth

La tentative de fonctionnalisation du cycle créé à l'aide du diène-1,3 **2f**, a conduit à la dimérisation de ce dernier sans aucune trace du composé recherché.

Dans le but de former des polycycles fonctionnalisés, nous nous sommes orientés vers une nouvelle série de diènes-1,3 plus complexes synthétisés par réaction de cycloisomérisation à l'aide de FeCl_3 ,¹⁴⁸ Pd(OAc)_2 ¹⁴⁹ et AgSbF_6 (Figure 170).¹⁵⁰

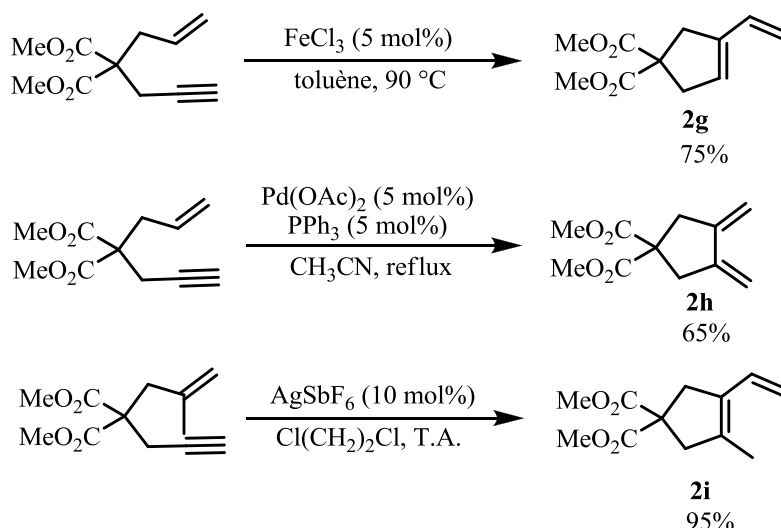


Figure 170 : Synthèse de diènes-1,3 fonctionnalisés

Les diènes-1,3 **2g** et **2h** sont sensibles au phénomène de polymérisation. On observe donc, à cause de cette réaction parasite dans les conditions de la réaction modèle, des traces ($< 5\%$) de produits possédant, par analyse GC/MS, les masses attendues. Des optimisations supplémentaires sont en cours afin de limiter les réactions secondaires et obtenir les produits souhaités. Dans le cas de la réaction de **1b** avec **2i**, nous observons la formation de l'intermédiaire allylé **3bi** avec un rendement de 86%. Malgré un chauffage supplémentaire, nous n'observons pas l'apparition du produit de cyclisation **7bi** attendu (Figure 171).

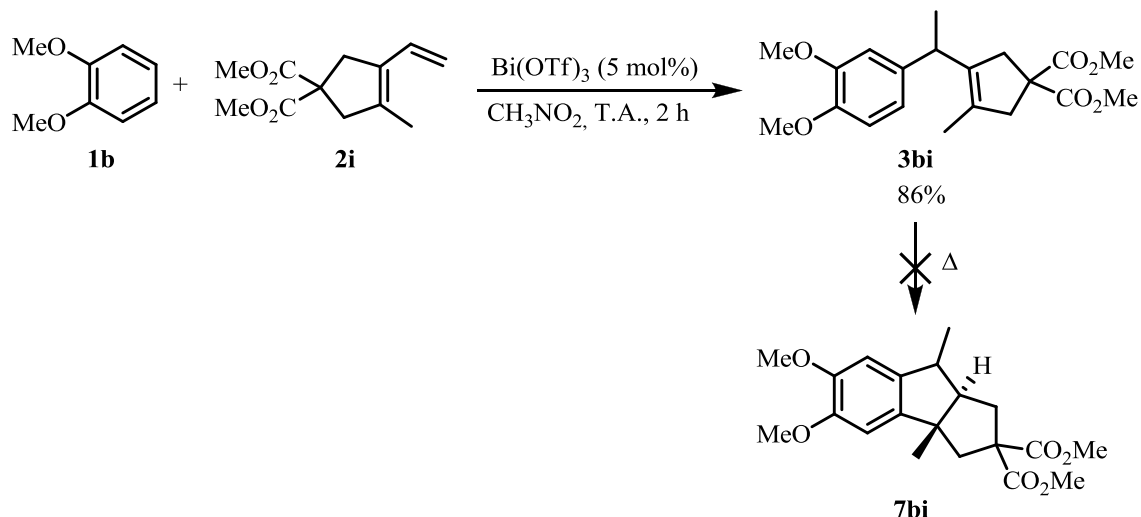


Figure 171 : Réaction entre **1b** et **2i** catalysée par le triflate de bismuth

L'application de cette méthodologie, dont l'intermédiaire π -allylique est comparable aux cas des diènes-1,3, a été étendue au cas des allènes. En présence de 5 mol% de triflate de bismuth, il est possible d'effectuer une réaction tandem d'allylation/cyclisation intramoléculaire entre le 1,2-diméthoxybenzène **1b** et le 2-(4-méthylpenta-2,3-diényl)malonate de diméthyle **2j** avec un excellent rendement en **7bf** de 94% (Figure 172).

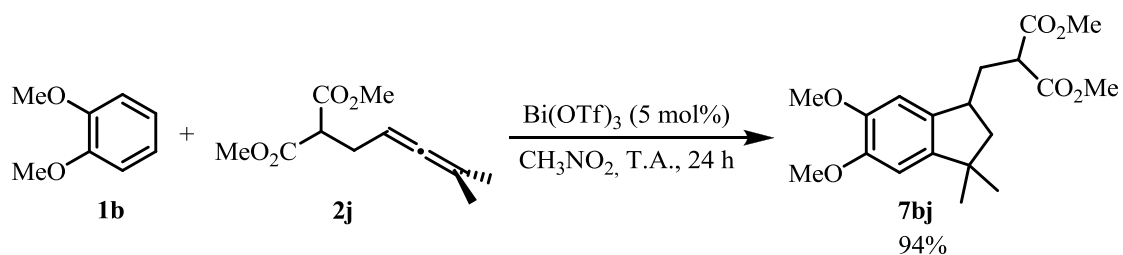


Figure 172 : Réaction tandem allylation – cyclisation intramoléculaire à partir d’allène

III.3.4.2.2. Extension aux composés aromatiques

Nous avons étendu la réaction d’allylation/cyclisation intramoléculaire à différents cycles aromatiques par couplage de divers dérivés aromatiques avec les diènes-1,3 ayant montré une meilleure efficacité (Tableau 16).

Tableau 16 : Extension de la réaction tandem à différents composés aromatiques

Entrée	Arènes	Diènes-1,3	Produits	Rdt (%)
1	 1c	 2a	 7ca	91
2	 1a	 2c	 7ac	79
3	 1d	 2c	 7dc	93
4	 1e	 2b	 7eb	97
5	 1g	 1a	 7ga	92

Nous avons dans un premier temps testé le 1,3-méthoxybenzène et le 1,4-diméthoxybenzène mais de trop nombreux produits de bis-allylation apparaissent avec 5 mol% de triflate de bismuth dans le nitrométhane à température ambiante.

Dans les mêmes conditions, nous avons utilisé le 1,3-benzodioxole **1c**, possédant le même type d'activation que le 1,2-diméthoxybenzène **1b**, en présence d'isoprène **2a** pour obtenir un rendement de 91% (entrée 1).

En présence de 2,5-diméthyl-2,4-hexadiène **2c** et d'anisole **1a**, il est possible de former uniquement l'intermédiaire allylé *p*-**3ac** sans le dérivé *o*-**3ac** certainement dû à l'encombrement stérique (Figure 173). Après formation de l'intermédiaire, un chauffage supplémentaire est nécessaire pour effectuer la réaction de cyclisation et obtenir **7ac** avec un rendement de 79% (entrée 2).

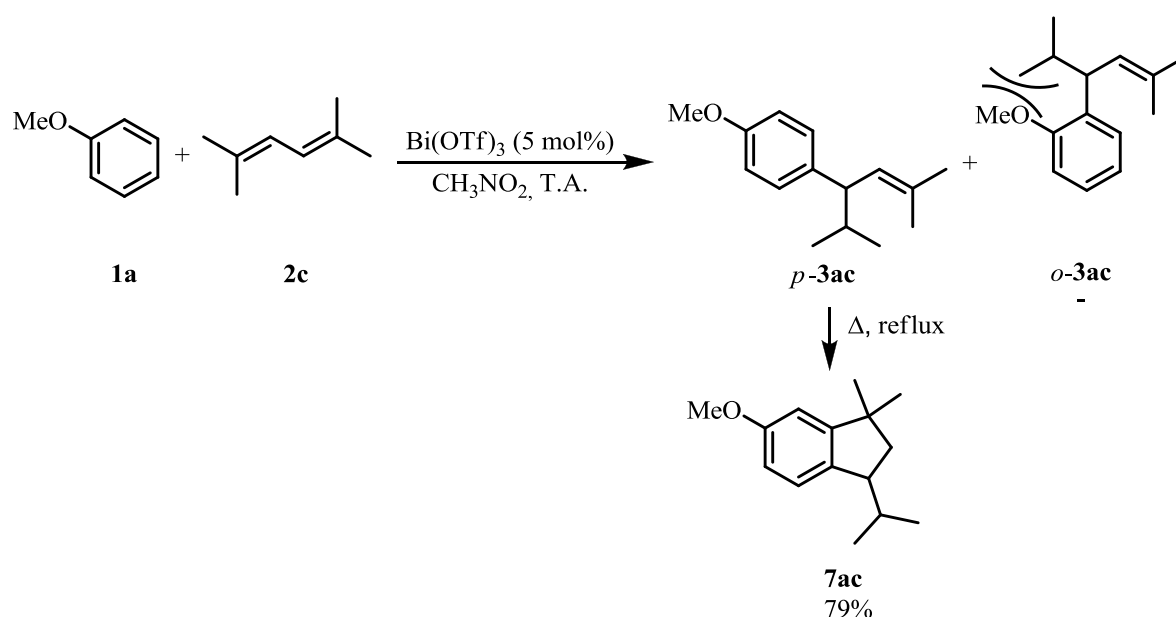


Figure 173 : Réaction tandem régiosélective entre **1a** et **2c**

Le dérivé phénolique **1d** possède deux substituants en position *ortho* du substituant - OH, empêchant la formation de chromane. En présence de **2c**, on effectue dans un premier temps la réaction d'allylation de Friedel-Crafts en *para* du groupement - OH puis un chauffage permet d'obtenir le composé cyclisé **7dc** avec un rendement de 93% (entrée 3). Si les deux substituants méthyle sont remplacés par des groupements *ter*-butyle, on observe la formation du composé allylé mais pas la cyclisation, certainement pour des raisons d'encombrement stérique.

Le dérivé chromane **1e** permet d'obtenir en présence du diène **2b**, le composé **7eb** avec un excellent rendement de 97% (entrée 4).

Nous avons pu effectuer une double réaction tandem catalytique d'allylation – cyclisation à partir du thymol **1g** et de 2 équivalents d'isoprène **2a**. La première étape consiste à former la sous-structure chromane **1e** dans le dichloroéthane, le nitrométhane formant trop de produits secondaires. L'ajout du second équivalent d'isoprène permet de prényler le composé

aromatique puis un chauffage permet d'accéder au composé cyclisé **7ga**. Le procédé permet ainsi d'effectuer quatre étapes (Figure 174) en une unique réaction et obtenir efficacement et sélectivement le composé **7ga** avec un rendement de 92% (entrée 5).

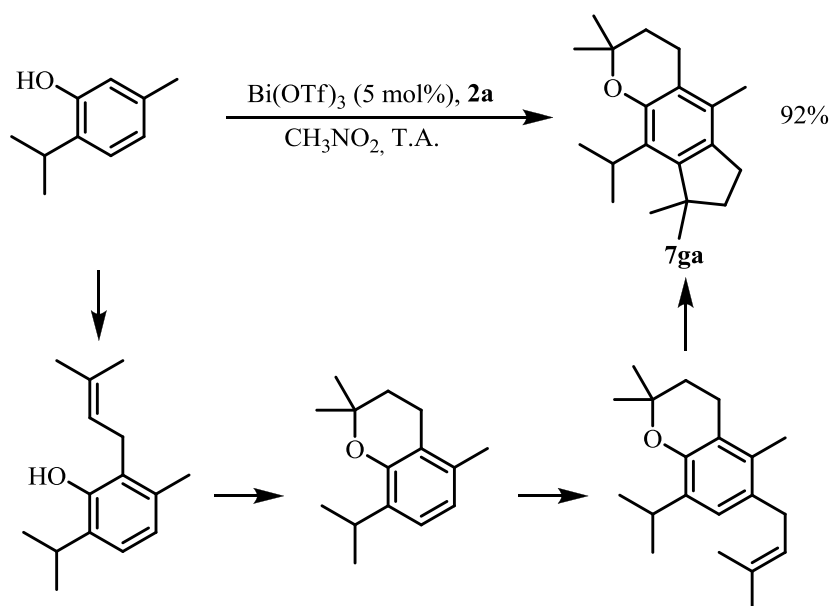
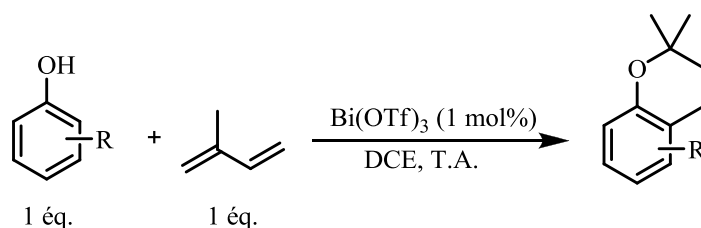


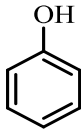
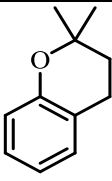
Figure 174 : Réaction tandem de double allylation/cyclisation intramoléculaire

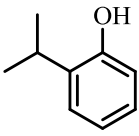
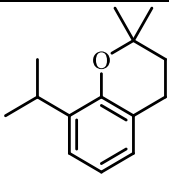
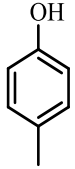
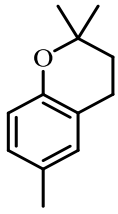
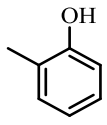
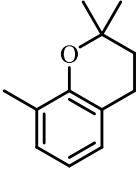
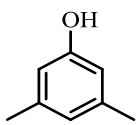
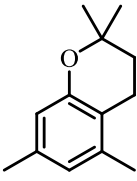
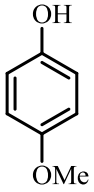
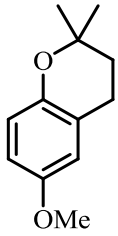
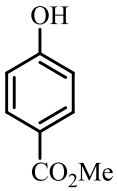
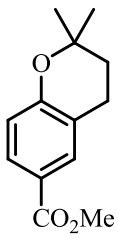
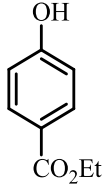
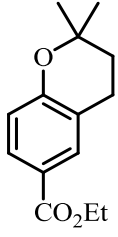
III.3.4.2.3. Synthèse de dérivés chromanes avec des dérivés phénoliques

Les composés phénoliques possèdent une réactivité spécifique en présence de diènes-1,3. La formation de polycycles étherés est possible *via* la catalyse par un superacide de Lewis. Sur la base des travaux de Vito Vece sur le couplage de phénols avec des acétates allyliques,⁶³ nous avons synthétisé une série de chromanes, en présence de 1 mol% de Bi(OTf)₃ dans le dichloroéthane avec de bons rendements (Tableau 17).

Tableau 17 : Synthèse de dérivés chromanes



Entrée	Dérivés phénoliques	Produits	Rendement (%)
1	 1h	 8ha	96

2	 1i	 8ia	84
3	 1j	 8ja	91
4	 1k	 8ka	81
5	 1l	 8la	84
6	 1m	 8ma	81
7	 1n	 8na	61
8	 1o	 8oa	64

Contrairement à la méthodologie développée par Vito Vece à partir des acétates allyliques,⁶³ il n'a pas été nécessaire de travailler ici avec un excès de composés phénoliques. Nous n'observons pratiquement pas la formation de produits secondaires dans le cas du phénol **1h**, avec la formation du chromane **8ha** avec un rendement de 96% (entrée 1).

La présence de substituants alkyle, groupements faiblement activants, sur les dérivés phénoliques **1i–1l** permet d'obtenir les dérivés chromanes **8ia–8la** avec de bons rendements (entrées 2–5). Lorsque l'activation du cycle aromatique est plus importante avec un groupement méthoxy comme dans le cas de **1m**, nous observons la formation du chromane **8ma** avec un rendement de 84% (entrée 6). La désactivation du cycle aromatique par des groupements ester engendre une baisse d'une vingtaine de pourcents des rendements obtenus (entrées 7,8).

La méthodologie avec des dérivés phénoliques et des diènes-1,3 ayant été largement étudiée dans la littérature, nous n'avons pas souhaité effectuer d'études supplémentaires.

III.4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons élargi le cadre d'application des réactions de formation de polycycles. Nous avons pu passer d'une approche intramoléculaire à une approche intermoléculaire, tout en conservant l'objectif d'une méthodologie catalytique à économie d'atomes maximale.

Nous avons développé une méthode d'allylation de Friedel-Crafts à partir de diènes-1,3 en limitant les nombreuses réactions secondaires. Le triflate de bismuth est utilisé à seulement 1 mol% pour de bons rendements dans le cas de composés aromatiques activés.

Cependant, la réaction est substrat dépendante et elle est limitée aux composés activés par des éthers. Chaque cas rencontré nécessite des optimisations particulières pour obtenir les meilleurs rendements tout en contrôlant les réactions secondaires.

Un choix judicieux des composés aromatiques a permis de développer une réaction tandem d'allylation suivie d'une cyclisation avec de bons rendements et une gamme de diènes-1,3 différents. Avec 5 mol% de triflate de bismuth, il est aussi possible d'effectuer des doubles réactions tandem avec la formation de bicycles de type chromane. Elle est possible à partir de dérivés phénoliques et de diènes-1,3 avec 1 mol% de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, tout en conservant une très bonne efficacité.

IV. Applications dans le domaine des arômes et parfums

IV.1. Introduction

L'histoire de la parfumerie prend ses racines dès l'Antiquité avec les premières traces d'utilisation de parfums chez les Sumériens, Egyptiens, Grecques, Phéniciens, Arabes et Romains notamment pour des rites religieux (Figure 175). La Bible et l'Ancien Testament sont la preuve écrite de l'importance du monde des odeurs dès cette époque avec la citation à de nombreuses reprises de l'utilisation d'encens, cinnamome, acanthe, myrrhe, nard, aloès, safran ou encore roseau odorant.



Fresque égyptienne -1200 av. J.C.



Flacons antiques romains et égyptiens

Figure 175 : Preuves historiques de l'utilisation de parfum dans l'Antiquité

La composition des parfums était jusqu'alors très rudimentaire (broyage des matières premières, conservation dans des matières grasses).¹⁵¹ C'est vers la Renaissance avec l'élaboration des premières techniques d'extraction comme la distillation, et l'apparition des premiers solvants alcooliques que les premiers parfums tels que nous les connaissons vont faire leur apparition.

L'âge d'or de la parfumerie va alors prendre place avec un essor permanent, amplifié par l'arrivée de la Révolution Industrielle, la production à grande échelle, l'apparition de la publicité ainsi que la commercialisation et l'accès facilité aux produits. Cette démocratisation a engendré des besoins importants en matières premières. Mais c'est le prix de ces dernières, associé à une demande de plus en plus importante, qui ont conduit à l'apparition des premiers produits de synthèse issus de la chimie organique.

Les origines des matières premières liées à l'industrie de la parfumerie sont au nombre de trois :

- Origines animales :

Prélevés directement sur l'animal (Figure 176), il s'agit avant tout de moyens de communication hormonale (phéromones sexuelles par exemple) ou de moyens de défense. Pour des raisons éthiques, économiques et réglementaires, leur usage est maintenant extrêmement limité, voire abandonné.



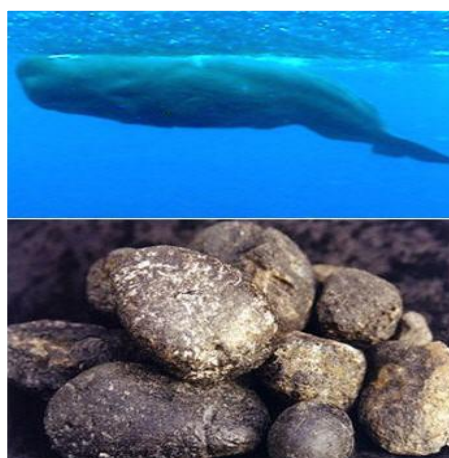
Musc



Castoreum



Hyraceum



Ambre Gris



Civette



Cire d'abeille

Figure 176 : Principales matières premières animales utilisées en parfumerie

▪ Origines végétales :

Sont utilisées comme matières premières florales, les fleurs, les fruits, les écorces, le bois, les résines, les mousses, les feuilles, les racines, les graines ou encore les plantes entières (Figure 177).



Rose



Jasmin



Tubéreuse



Iris



Violette



Fleur d'oranger



Mimosa



Narcisse



Lavande



Ylang-Ylang



Orange



Citron



Limette



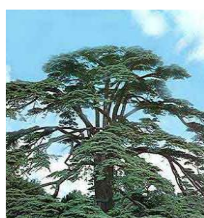
Bergamote



Vanille



Santal



Cèdre



Bouleau



Gaïac



Encens



Myrrhe



Benjoin



Labdanum



Mousse de chêne



Romarin



Verveine



Vétiver



Gingembre



Cardamone



Coriandre



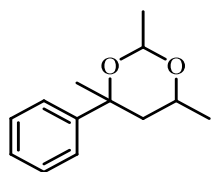
Fève tonka

Figure 177 : Principales matières premières végétales utilisées en parfumerie

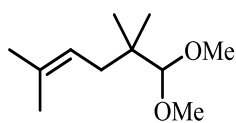
▪ *Origines synthétiques :*

De nos jours, les molécules synthétiques représentent 98 % de la matière première utilisée en parfumerie, pour des raisons principalement économiques, mais aussi à cause de la fragilité de certaines matrices naturelles et de la quantité nécessaire à l'extraction de leurs huiles essentielles. Les produits de synthèse ont permis de reproduire des odeurs présentes dans la gamme des produits naturels mais aussi d'en augmenter la portée. Les parfumeurs sont ainsi passés d'une palette de 300 molécules à plus de 4000 pour l'élaboration de nouveaux parfums (Figure 178).¹⁵²

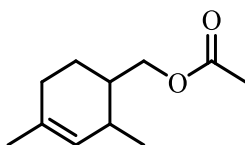
🌈 Odeur fruitée



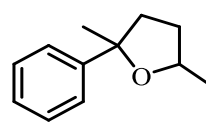
Floropal®



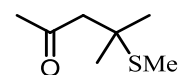
*Methyl
Pamplemousse®*



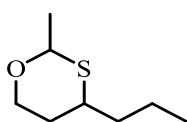
Floralate®



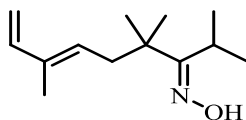
Rhubafuran®



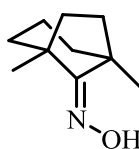
Corps Cassis®



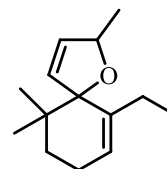
Oxane®



Labienoxime®

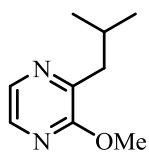


Buccoxime®

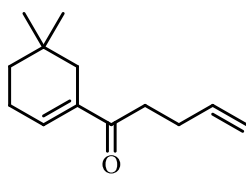


Etaspirene®

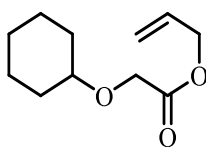
🌈 Odeur verte



Galbazine®

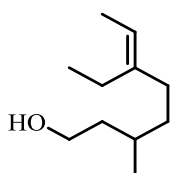


α-Dynascone®

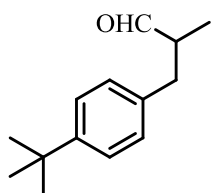


Cyclogalbanate®
Isoananate®

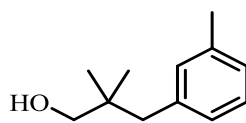
🌈 Odeur florale



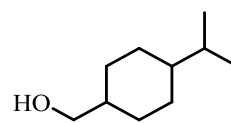
Méo Parf®



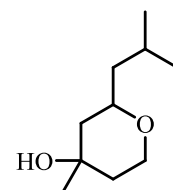
Lilial®



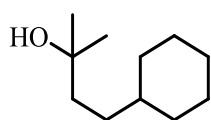
Majantol®



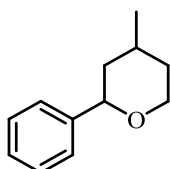
Mayol®



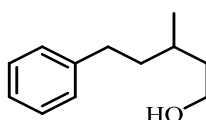
Florol®



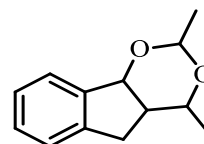
Coranol®



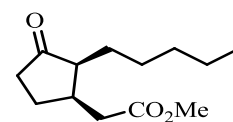
Doremox®



Phénoxanol®

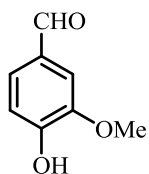


Magnolan®

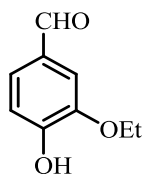


Hédione®

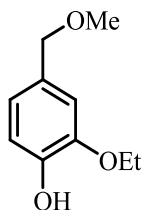
🌈 Odeur épicée



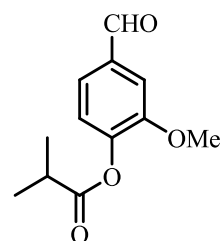
Vanilline®



Ethyl Vanilline®

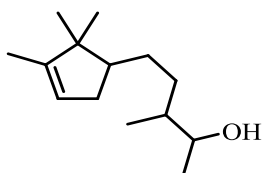


Méthyl Diantilis®

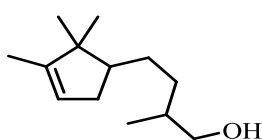


Isobutavane®

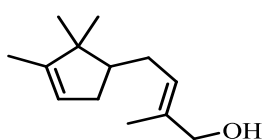
🌈 Odeur boisée



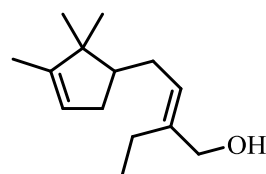
Sandalore®



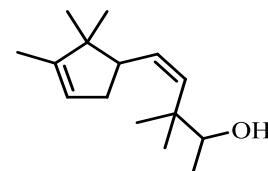
Brahmanol®



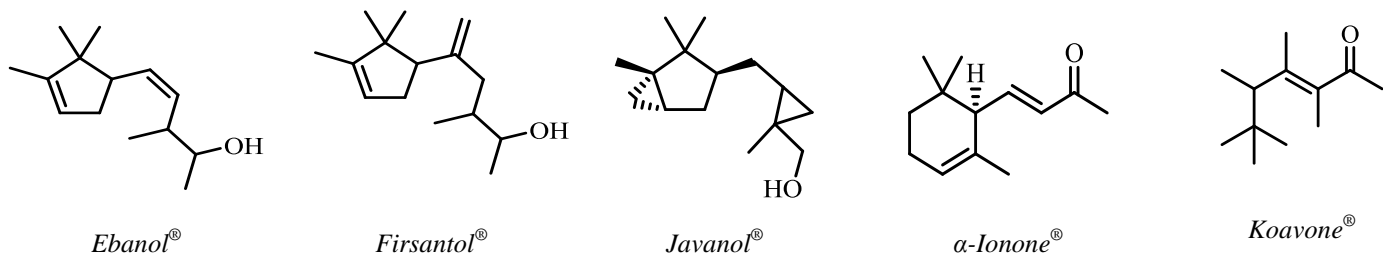
Sandelice®
Sandalmysore®
Sanataleire®
Madrol®



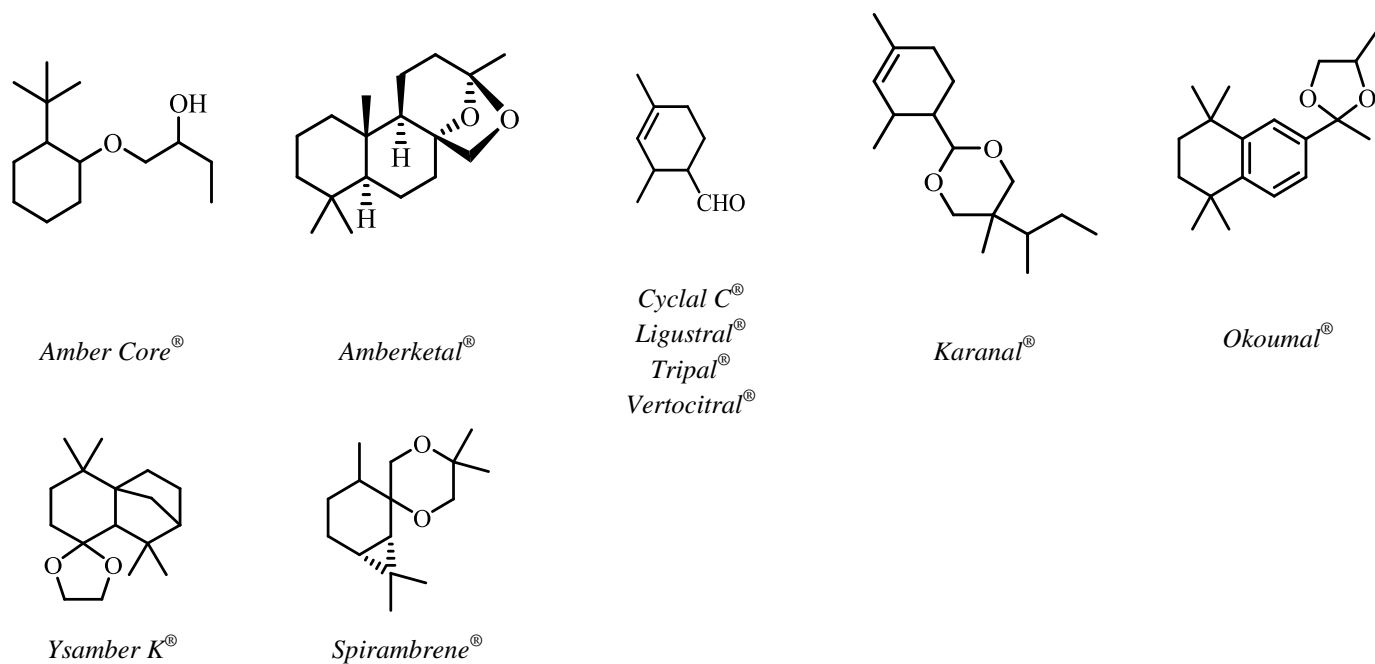
Bacdanol®
Bangalol®
Radjanol®
Sandranol®
Sandolene®




Polysantol®



 Odeur ambrée



 Odeur musquée

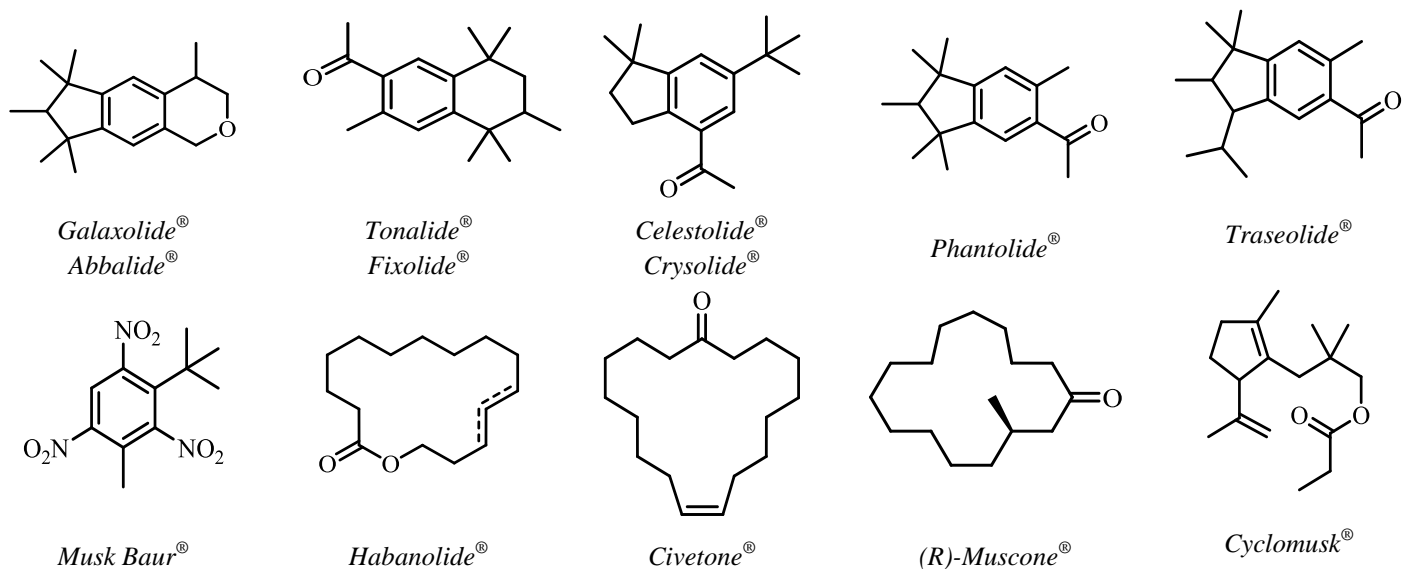


Figure 178 : Panel de molécules synthétiques brevetées selon un spectre olfactif classique

A travers ces exemples de molécules aux structures extrêmement variées et possédant des propriétés organoleptiques diversifiées, l'industrie de la parfumerie a continué sa mutation tout au long du XX^{ème} siècle. D'autres secteurs que la parfumerie ont été demandeurs de produits odorants comme le domaine de la toilette, de la beauté et de la cosmétique mais aussi le domaine des détergents et des produits d'entretien. Mais c'est aussi le domaine des arômes souvent associé au domaine des parfums qui permettra à cette industrie de s'introduire dans les assiettes et les médicaments que nous consommons régulièrement.

De nos jours, l'industrie de la parfumerie représente un marché d'environ 20 milliards de dollars et a vu l'apparition de multinationales dont les 10 premières ne représentent pas moins de 75 % du marché (Tableau 18).

Tableau 18 : Volume des ventes et part de marché du Top 10 des industries du parfum

Rang	Compagnie	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1	Givaudan	2108.9 M \$ 13,2 %	2387.9 M \$ 13,3 %	3647,0 M \$ 18,4 %	3828,7 M \$ 18,9 %	3824,0 M \$ 19,1 %	4538,4 M \$ 20,6 %
2	Firmenich	1752.1 M \$ 11,0 %	2052,1 M \$ 11,4 %	2512,8 M \$ 12,7 %	2474,1 M \$ 12,2 %	2775,0 M \$ 13,9 %	3318,9 M \$ 15,1 %
3	IFF	1993.4 M \$ 12.5 %	2095,4 M \$ 11,6 %	2276,6 M \$ 11,5 %	2389,0 M \$ 11,8 %	2326,2 M \$ 11,6 %	2622,9 M \$ 11,9 %
4	Symrise	1360.2 M \$ 8.5 %	1623,0 M \$ 9,0 %	1860,8 M \$ 9,3 %	1837,4 M \$ 9,1 %	1952,5 M \$ 9,8 %	2106,6 M \$ 9,6 %
5	Takasago	898.3 M \$ 5.6 %	955,7 M \$ 5,3 %	1112,0 M \$ 5,6 %	1365,6 M \$ 6,7 %	1228,5 M \$ 6,1 %	1416,2 M \$ 6,4 %
6	Mane SA	311.4 M \$ 1.9 %	380,0 M \$ 2,1 %	448,7 M \$ 2,3 %	462,9 M \$ 2,3 %	539,3 M \$ 2,7 %	643,4 M \$ 2,9 %
7	Sensient Flavors	516.4 M \$ 3.2 %	535,4 M \$ 3,0 %	572,0 M \$ 2,9 %	591,0 M \$ 2,9 %	548,7 M \$ 2,7 %	582,6 M \$ 2,6 %
8	T. Hasegawa	405.7 M \$ 2.5 %	394,4 M \$ 2,2 %	448,1 M \$ 2,3 %	500,3 M \$ 2,5 %	464,6 M \$ 2,3 %	556,9 M \$ 2,5 %
9	Robertet SA	245.1 M \$ 1.5 %	291,8 M \$ 1,6 %	352,1 M \$ 1,8 %	422,0 M \$ 2,1 %	437,4 M \$ 2,2 %	484,5 M \$ 2,2 %
10	Frutarom	243.8 M \$ 1.5 %	287,2 M \$ 1,6 %	368,3 M \$ 1,9 %	473,3 M \$ 2,3 %	425,2 M \$ 2,1 %	451,1 M \$ 2,1 %
Autres		5445,0 M \$ 34,0 %	6132,4 M \$ 34,1 %	6201,6 M \$ 31,3 %	5955,8 M \$ 29,3 %	5478,6 M \$ 27,4 %	5277,5 M \$ 24 %
Total du marché		16000 M \$	18000 M \$	19800 M \$	20300 M \$	20000 M \$	22000 M \$

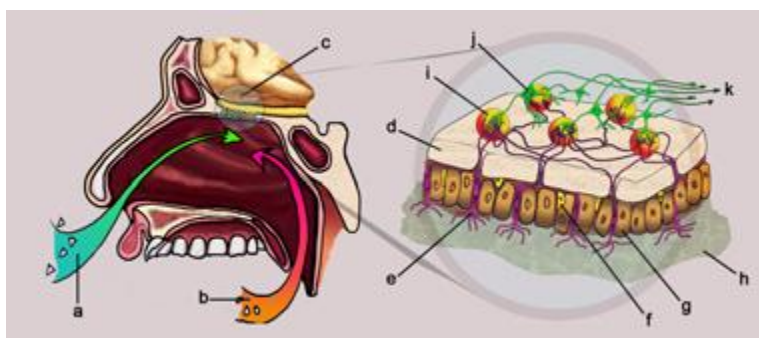
(Source : www.leffingwell.com/top_10.htm)

Malgré une industrie développant des chiffres d'affaire conséquents, la connaissance scientifique du phénomène de l'odorat a longtemps été négligée vis-à-vis des autres sens, plus accessibles et plus indispensables à l'espèce humaine, l'application précédant souvent la compréhension des phénomènes.

Depuis une vingtaine d'années, l'étude du sens de l'olfaction a connu un essor considérable. En 1991, Linda Buck et Richard Axel ont isolé et caractérisé la famille de gènes codant les récepteurs olfactifs,¹⁵³ ces travaux ayant permis d'ouvrir de nouvelles voies d'étude et de compréhension du phénomène de l'olfaction. Cette découverte a été récompensée du prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 2004.

L'olfaction, comme le goût, est un sens chimique. Sa compréhension complète nécessite des apports pluridisciplinaires comme la chimie, la biochimie, la physiologie, la neurophysiologie, mais aussi l'apport des sciences humaines et sociales.

La chimie s'intéresse aux molécules odorantes directement isolées de matrices naturelles ou à des molécules synthétiques, souvent inspirées de la nature, mais aussi à leurs interactions avec les récepteurs olfactifs. La perception olfactive est un phénomène complexe qui débute par le passage de la molécule de sa matrice à l'air ambiant. Celle-ci est inhalé jusque dans les cavités nasales où se situent les récepteurs olfactifs baignant dans la muqueuse olfactive contenant des protéines de transport qui assurent le passage entre récepteurs et milieu extérieur. Ces récepteurs portés par des cils sont reliés aux neurones olfactifs (Figure 179).¹⁵⁴



a- air inspiré par voie directe ou orthonasale ; b- air inspiré par voie rétronasale ; c- bulbe olfactif ; d- os ethmoïde ; e- neurone olfactif ; f- cellule basale ; g- cellule de soutien ; h- mucus ; i- glomérule ; j- cellule mitrale ; k- vers le cortex olfactif.

Figure 179 : Physiologie du système olfactif

La particularité du système de reconnaissance des odeurs est qu'un odorant peut avoir une affinité avec plusieurs récepteurs et qu'un récepteur peut être activé par plusieurs odorants. C'est la combinaison des signaux transmis par l'ensemble des récepteurs olfactifs qui est traité par le cerveau,¹⁵⁴⁻¹⁵⁵ mais ce système est dépendant de la mémoire et de l'apprentissage des odeurs.¹⁵⁶ Les odeurs fruitées, vertes, florales, épicées, boisées, ambrées, musquées ainsi que leurs différentes sous-classes sont donc les résultats d'une machinerie complexe.

IV.2. Synthèse de dérivés de la Calone 1951[®]

Parmi le large spectre des odeurs, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la classe des odeurs marines. Contrairement aux autres grandes catégories du spectre olfactif, les molécules possédant l'odeur caractéristique marine ne sont pas très nombreuses. L'industrie du parfum s'appuie presque uniquement sur une seule molécule pour retranscrire cette sensation d'air marin. (Figure 178).

Cette molécule, d'origine synthétique, a été découverte par hasard en 1966, par l'industrie pharmaceutique *Pfizer* alors qu'elle travaillait sur la synthèse de benzodioxépinone, avant d'être commercialisée sous le nom de Calone 1951[®] (Figure 180).¹⁵⁷

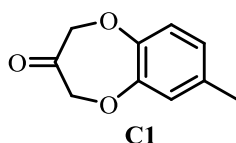


Figure 180 : Calone 1951[®]

La présence d'un noyau aromatique et d'une chaîne latérale apolaire, représentée ici par le groupement méthyle de la Calone 1951[®] permet d'envisager la synthèse de dérivés de cette molécule phare des odeurs marines. Ces dérivés pourraient être issus directement des deux méthodologies de synthèse que nous avons développées précédemment, afin d'essayer d'accroître la force de cette odeur marine ou bien de lui donner des facettes supplémentaires.

IV.2.1. Partie bibliographique

IV.2.1.1. Différentes classes de molécules possédant une odeur marine

Bien que la Calone 1951[®] soit la molécule phare de l'industrie du parfum pour sa note marine, il est intéressant de constater qu'elle fait partie d'un spectre plus important de substances possédant cette odeur.

On peut distinguer 5 familles différentes selon la structure des composés :

▪ Famille des aldéhydes insaturés :

Ces composés sont issus de la biodégradation des acides gras et sont présents dans des fruits et légumes comme le melon, la pastèque ou encore le concombre.¹⁵⁸ Elles sont aussi présentes dans certaines espèces d'algues¹⁵⁹ et sont utilisées dans les compositions des arômes de dentifrices.¹⁶⁰ Ces molécules possèdent une longue chaîne carbonée polyinsaturée et un aldéhyde terminal (Figure 181).

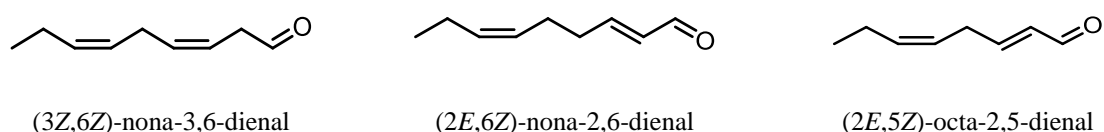


Figure 181 : Aldéhydes insaturés à odeur marine

- Familles des tétraènes et triènes

Ces composés ont été isolés d'algues marines pour la première fois en 1974 et possèdent une odeur marine caractéristique (Figure 182).¹⁶¹

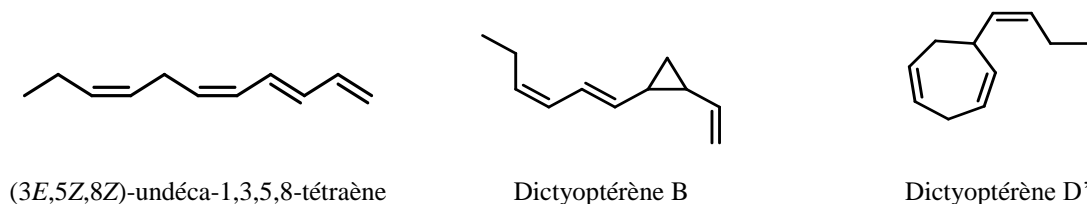


Figure 182 : Triènes et tétraènes d'odeur marine

Il est intéressant d'observer que dans le domaine des odeurs, l'absence de fonction chimique ou d'hétéroatome et donc intrinsèquement d'une partie polaire sur la molécule, n'est pas un critère discriminatoire en terme d'activation des récepteurs olfactifs.

La famille des undéca-1,3,5-triènes possède en général une odeur marine. Cependant, cette classe de composés est utilisée en parfumerie en faible concentration avec un profil olfactif totalement différent. Une odeur résineuse type galbanum et verte est prédominante sur l'odeur marine. C'est pourquoi il est parfois indispensable de préciser les conditions de concentration d'une molécule lors de son évaluation olfactive.

- Famille des phénols halogénés :

Certaines molécules d'origine marine possédant un squelette phénolique substitué par des groupements halogénés ont pu être observées, dans la fraction volatile d'une espèce d'algue australienne (Figure 183).¹⁶²



Figure 183 : Dérivés phénoliques halogénés d'odeur marine

- Familles des dérivés de la pyridine :

Cette famille particulière peut posséder un profil olfactif de type odeur marine mais l'odeur de « chien mouillé » ou d'eau stagnante peut être prédominante.

La première molécule possédant la note parfumée marine comme note principale est la molécule Maritima® brevetée par *IFF*, possédant un motif pyridine et un groupement géranyle en position 4.¹⁶³ En 2009, la société *Symrise* breveta à son tour une série de dérivés de 4-alkyl pyridine ayant cette odeur caractéristique (Figure 184).¹⁶⁴

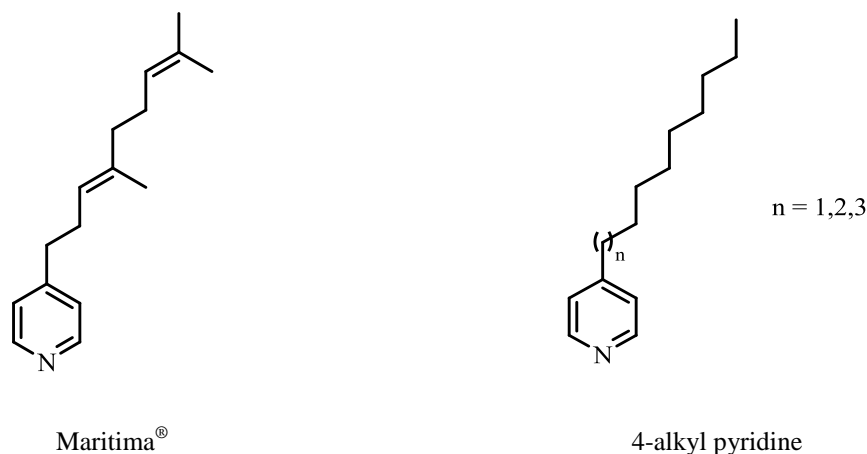


Figure 184 : Dérivés de 4-alkylpyridines d'odeur marine

▪ Familles des benzodioxépinones :

Cette dernière famille est celle qui nous intéressera tout au long de ce chapitre. Son squelette caractéristique est une structure bicyclique composée d'un noyau aromatique possédant une chaîne latérale apolaire et d'un second cycle polaire accolé à 7 chaînons contenant deux oxygènes et une fonction cétone (Figure 185).

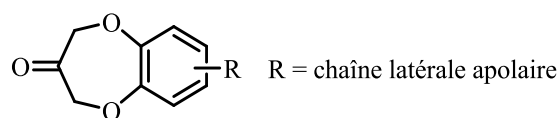


Figure 185 : Structures des benzodioxépinones

Cette structure est connue pour être le squelette de base de nombreuses molécules bioactives ayant fait leur preuve avec pas moins de 127 brevets déposés.¹⁶⁵

IV.2.1.2. Découverte et importance de la Calone 1951® dans l'industrie des parfums

Le squelette benzodioxépin-3-one est un des intermédiaires clefs pour l'élaboration de structure possédant des propriétés biologiques importantes.¹⁶⁵ La société Pfizer a découvert par hasard dans le milieu des années soixantes, que l'un des intermédiaires synthétisés possédait des propriétés olfactives intéressantes.¹⁵⁷

La molécule mise en avant lors de cette découverte était la 7-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxépin-3-one, dont le nom trivial et commercial n'est autre que la Calone 1951®. Comme décrite précédemment, cette structure est amphiphile, c'est-à-dire qu'elle possède à la fois une partie hydrophile représentée par la partie polaire de la molécule et une partie hydrophobe représentée par sa partie apolaire (Figure 186).

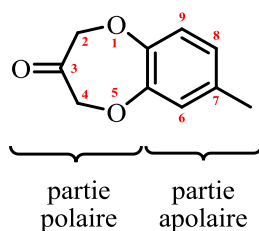


Figure 186 : Structure amphiphile de la 7-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxépin-3-one

La Calone 1951[®] possède une chaîne latérale méthyle en position 7. Ainsi grâce à ces propriétés olfactives, de nombreuses applications ont pu être mises en avant aussi bien dans le brevet original que dans ceux qui l'ont suivis. La Calone 1951[®] est entrée dans de nombreuses formulations pour son apport de fraîcheur, verdure, melon ou pastèque pour certains aliments¹⁶⁶ et son côté marin, frais, ozone, légèrement fleurie et pastèque dans le domaine des parfums.¹⁶⁷

Mais c'est avant tout sa synthèse simple et économique, facteur primordial du secteur industriel, qui a permis à cette molécule de synthèse de se faire une place de choix dans le monde des arômes et parfums.

La Calone 1951[®] est synthétisée en 3 étapes à partir du 4-méthylcatéchol (Figure 187).¹⁵⁷ La première étape est une réaction de Williamson entre le dérivé du catéchol et le bromoacétate de méthyle avec le méthanolate de sodium pour base. Un rendement de 92 % est obtenu à l'échelle du kilogramme. Dans une deuxième étape, le diester obtenu subit une réaction de condensation de Dieckmann en présence d'hydrure de sodium. Deux régioisomères sont obtenus avec un rendement global de 95 %. Ces deux derniers sont chauffés à reflux, en milieu acide dans l'éthanol, pour obtenir l'unique produit de décarboxylation qu'est la Calone 1951[®] avec un rendement de 93 %.

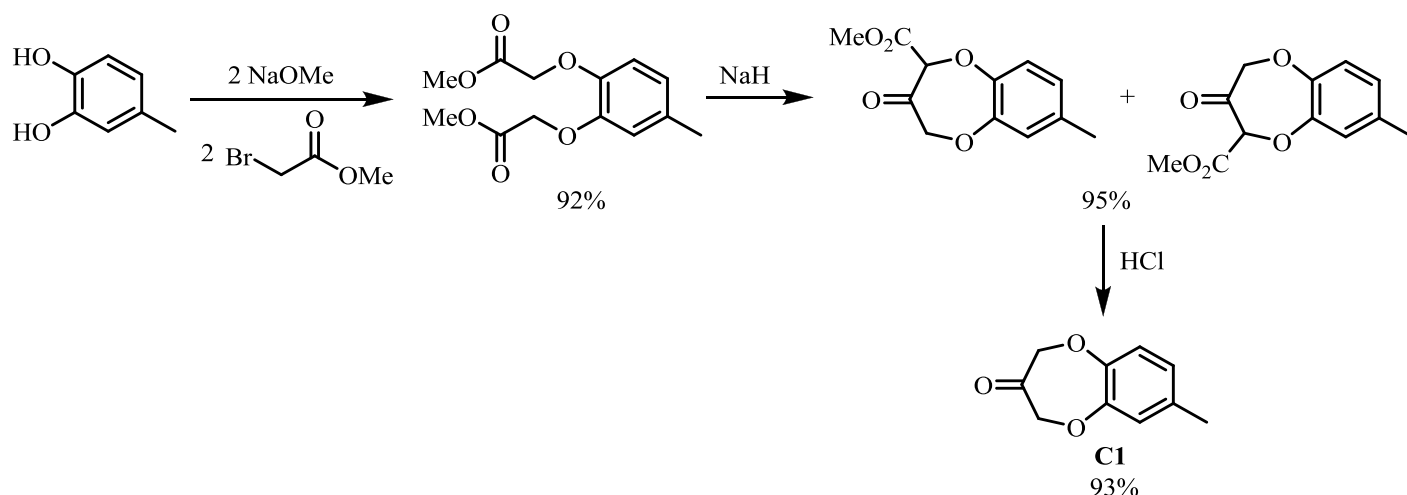


Figure 187 : Synthèse de Pfizer de la Calone 1951[®]

Cette première synthèse proposée de la Calone 1951[®] présente l'avantage d'avoir un excellent rendement global de 81,3 % en trois étapes seulement, à partir de composés commerciaux et bon marché. Il faut cependant noter que cette synthèse a subi quelques

améliorations depuis, notamment pour être appliquée en toute sécurité lors de la production industrielle comme par exemple, le remplacement de l'hydrure de sodium qui requiert des conditions de manipulation rigoureuses et risquées ou encore l'utilisation de solvants moins polluants.

Bien que découverte en 1966, son utilisation dans le domaine de la parfumerie a longtemps été marginale. C'est dans le début des années 1990 que la Calone 1951[®] a fait son apparition dans de nombreux parfums commerciaux grâce à son odeur marine très prononcée et la quasi-absence d'autres molécules entrant dans ce spectre olfactif (Figure 188).



Cool Water
Davidoff, 1988



New West for Her
Aramis, 1990



Dune
Christian Dior, 1991



Kenzo Homme
Kenzo Takada, 1991



Kenzo Homme Fresh
Kenzo Takada, 1991



Escape
Calvin Klein, 1991



L'eau d'Issey
Issey Miyake, 1992



Rem de Réminiscence
Réminiscence, 1997



Aquawoman
Rochas, 2001



Jil Sander Sun Men
Jil Sander, 2004



Polo Black
Ralph Lauren, 2005



Polo Sport Woman
Ralph Lauren, 2006



Figure 188 : Parfums phares contenant la Calone 1951[®]

Certains parfums comme le *New West for Her* d'Aramis utilise plus de 1 % de Calone 1951[®] dans leur formulation. Depuis, de grandes maisons ont mis en avant l'odeur marine et le phénomène n'a pas cessé de s'amplifier. L'utilisation de la Calone 1951[®] dans de nombreuses compositions de renom et une production annuelle qui atteint environ 30 tonnes par an en sont la preuve irréfutable.¹⁶⁸

Devant le succès engendré par la Calone 1951[®], de nombreuses recherches d'analogues sur les squelettes type benzodioxépinones ont été entreprises afin d'obtenir des substances possédant des seuils de perception toujours plus faibles ou disposant de facettes olfactives supplémentaires. D'un point de vue académique, la recherche des relations structures-odeurs a été envisagée afin de mieux connaître les origines de l'odeur marine.

IV.2.1.3. Méthodologies de synthèse d'analogues de la Calone 1951[®]

IV.2.1.3.1. Méthodologie de synthèse de « Pfizer »

Une série d'analogues se base sur la même stratégie de synthèse de la Calone 1951[®] (Figure 187). Seul le réactif de départ est remplacé par un dérivé du catéchol possédant un substituant apolaire sur le cycle aromatique en position 3 et 4.¹⁵⁷

Après les positions 6 et 7 de la benzodioxépin-3-one, ce sont les positions 2 et 4 qui ont subi des modifications chimiques avec l'ajout d'une partie apolaire. Les deux premières étapes de la synthèse de la Calone 1951[®] sont parfaitement identiques. Une étape d'alkylation en milieu basique s'ajoute avant l'acidification de la solution permettant l'étape de décarboxylation (Figure 189) pour obtenir un mélange de deux produits.

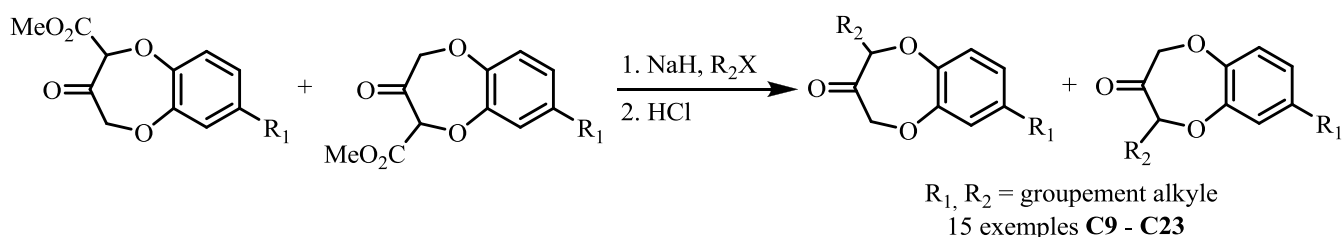


Figure 189 : Synthèses des benzodioxépin-3-ones substituées en position 2, 3, 6, 7 de Pfizer

En 1975, une méthode similaire, basé sur est une cyclisation de Thorpe, a été développée pour la synthèse de la Calone 1951[®].¹⁶⁹ Drevermann et al. ont privilégié en 2005, une amélioration de la méthodologie de *Pfizer* avec l'utilisation d'une irradiation par micro-ondes.¹⁷⁰

IV.2.1.3.2. Méthodologie de synthèse de Givaudan

En 2001, *Givaudan* dépose un brevet mettant en avant une nouvelle série d'analogues de la Calone 1951[®].¹⁷¹ Une nouvelle stratégie de synthèse est utilisée pour synthétiser un squelette indane sur la partie apolaire ainsi que le squelette benzodioxépin-3-one (Figure 190).¹⁶⁸

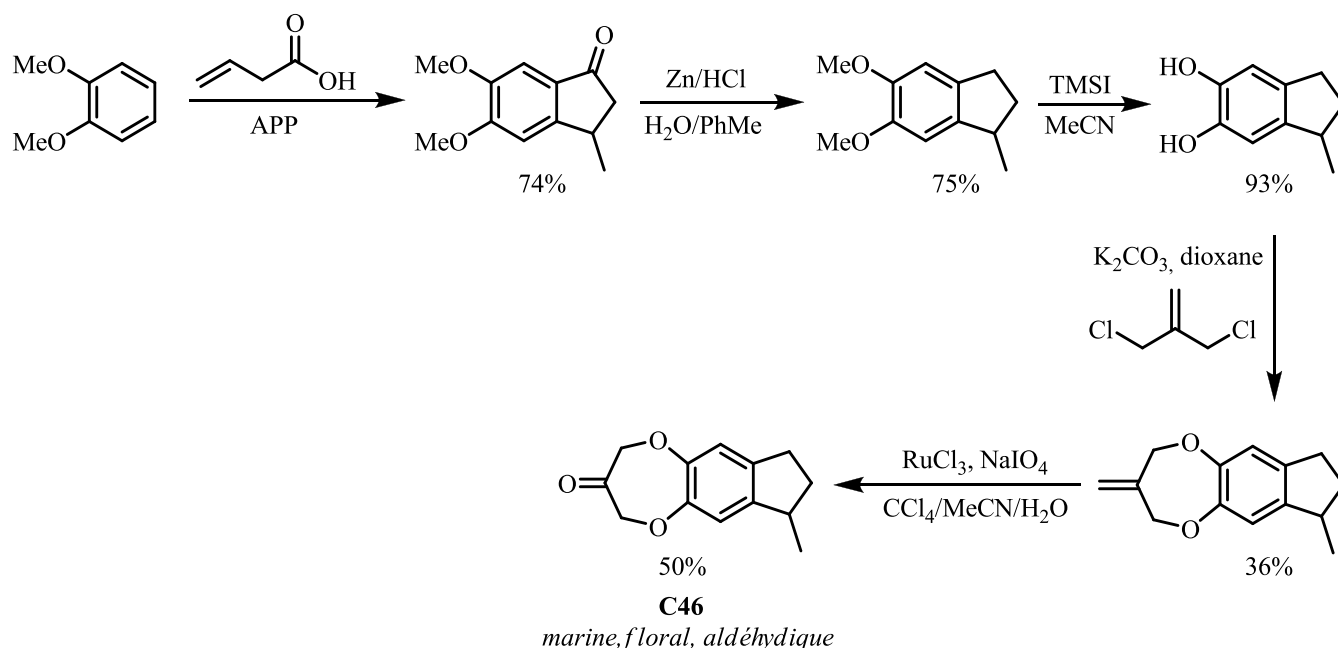


Figure 190 : Synthèse du 1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-5,9-dioxacyclohept[*f*]inden-7-one

La première étape est une réaction tandem d'acylation et d'alkylation intramoléculaire de Friedel-Crafts à partir du vératrole et de l'acide 3-buténoïque en présence d'acide polyphosphorique (APP) avec un rendement après recristallisation de 74 %. La deuxième étape est une réaction de réduction de Clemmensen en présence d'acide chlorhydrique et de zinc pour obtenir la structure indane recherchée avec un rendement de 75%. La seconde partie de la synthèse est consacrée à la formation du cycle à 7 chaînons, privilégiant une alternative de synthèse du cycle [1,4]dioxépinone plus courte que le brevet original. Une étape de déprotection des groupements méthoxy en groupement alcool en employant de l'iodure de triméthylsilyle (TMSI) dans l'acétonitrile²¹ avec un rendement de 93%. Une double réaction de Williamson contrôlée par addition lente du 1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indène-5,6-diol et du 3-chloro-2-(chlorométhyl)prop-1-ène dans le dioxane à reflux en présence de K₂CO₃ permet de former la base du cycle à 7 chaînons avec un rendement modeste de 36 %. Une dernière étape d'oxydation du groupement méthylène permet d'obtenir la structure cible en présence de trichlorure de ruthénium et de périodate de sodium en milieu biphasique avec un rendement de 50%.

Kraft a développé une méthode afin de synthétiser une chaîne latérale possédant une insaturation conjuguée au noyau aromatique. Ceci combiné au développement d'une nouvelle technique d'isomérisation de la double liaison a permis de confirmer qu'on pouvait obtenir à partir de l'eugénol une molécule **C80** possédant à la fois une odeur marine mais aussi une facette vanillée.¹⁷²

La voie privilégiée a été de partir de l'eugénol, former le cycle à 7 chaînons **C80**, effectuer une protection de la fonction cétone, oxyder la double liaison puis effectuer une réaction avec un réactif de Grignard suivie d'une étape de déprotection-déshydratation (Figure 191).¹⁷³

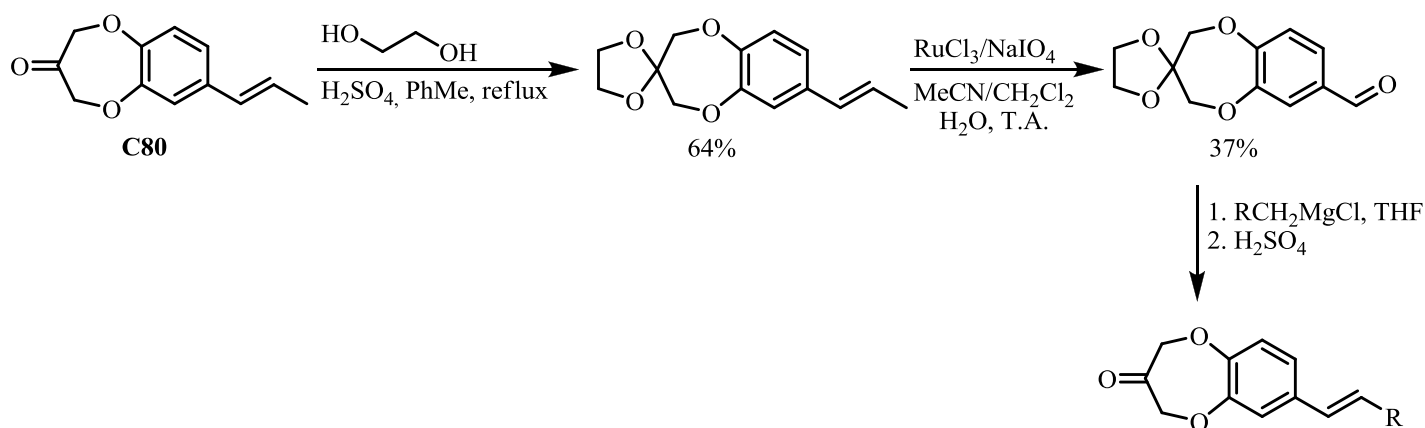


Figure 191 : Synthèse d'analogues de la Calone 1951[®] par Kraft et al.

IV.2.1.3.3. Méthodologie de synthèse de Takasago

En 1962, l'équipe de Rosnati et al. pose les bases du futur brevet de *Takasago* avec la synthèse de la 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxépin-3-ol en une seule étape avec un rendement de 56% (Figure 192).¹⁷⁴

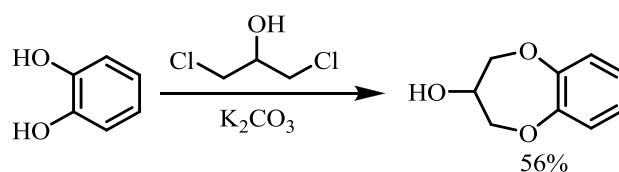


Figure 192 : Synthèse de Rosnati et al. de la 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxépin-3-ol

En 2002, le même concept est breveté pour la synthèse de la Calone 1951[®] et de ses dérivés.¹⁷⁵ Deux stratégies ont alors été élaborées sur cette base. Une synthèse en 2 étapes en s'arrêtant aux intermédiaires réactionnels et une en une unique étape (Figure 193).

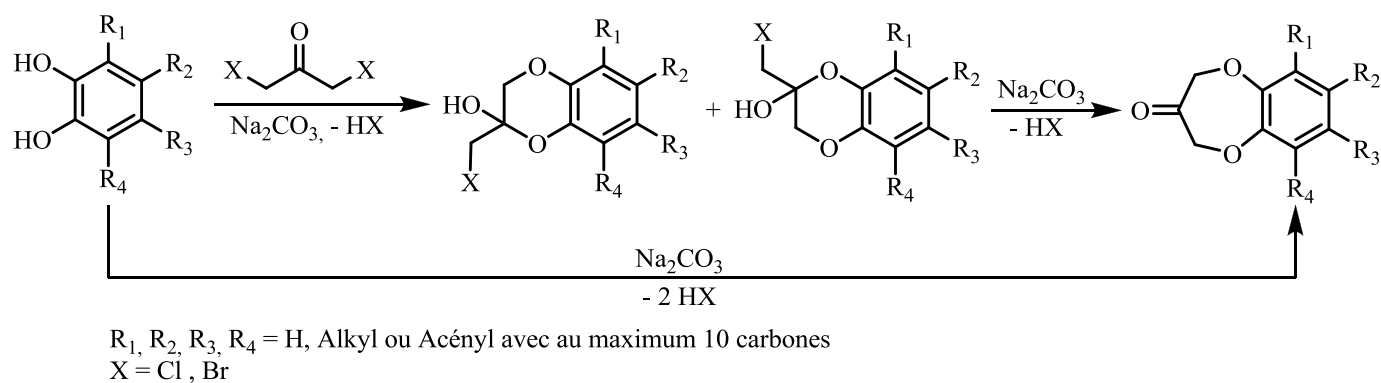


Figure 193 : Synthèse d'analogues de la Calone 1951[®] par Takasago

Cette dernière synthèse a l'avantage de réduire le nombre d'étapes. Cependant, lors de la synthèse de la Calone 1951[®] en une unique étape, le rendement obtenu est de 60%. Par contre, si on stoppe la réaction, que l'on isole les intermédiaires (89%) et qu'on effectue une seconde fois la même réaction (85%), on obtient un rendement global supérieur de 76%.

Drevermann et al. ont développé une méthodologie de synthèse pour palier aux problèmes de formation des structures type benzodioxépin-3-ones. Sur la base des travaux de Rosnati et al.,¹⁷⁴ une protection du groupement alcool a été envisagée pour permettre la synthèse de ces dérivés. Le 1,3-dichloropropan-2-ol est remplacé par le 2-(1-bromo-3-chloropropan-2-lyloxy)tétrahydro(2*H*)-pyrane. Ce composé non commercial est synthétisé à partir de l'épichlorohydrine. Une étape d'ouverture de l'époxyde en milieu acide avec une régiosélectivité anti-Markovnikov suivi d'une étape de protection de la fonction alcool à partir du 3,4-dihydro-2*H*-pyrane (DHP) et P₂O₅ permet d'obtenir le composé recherché avec un rendement global de 65 % (Figure 194).

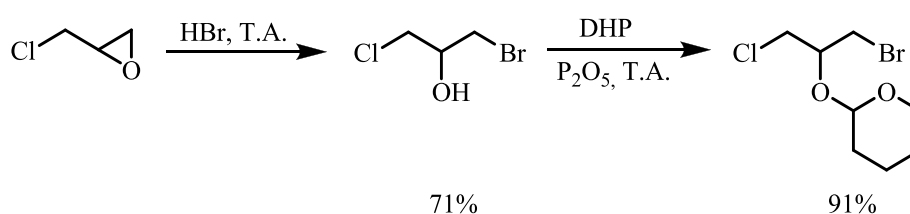


Figure 194 : Synthèse du synthon 2-(1-bromo-3-chloropropan-2-lyloxy)tétrahydro(2*H*)-pyrane

L'avantage du synthon est de posséder deux groupements partants de labilités différentes. Ainsi la réaction est contrôlée avec le départ du brome pour former un premier intermédiaire stable puis du départ du chlore pour la formation du cycle à 7. La protection permet d'éviter la formation d'un époxyde et donc limiter la formation de produits secondaires. Il suffit alors de déprotéger en présence de V₂O₅/H₂O₂ puis d'oxyder la fonction alcool pour obtenir la benzodioxépin-3-one recherchée (Figure 40).

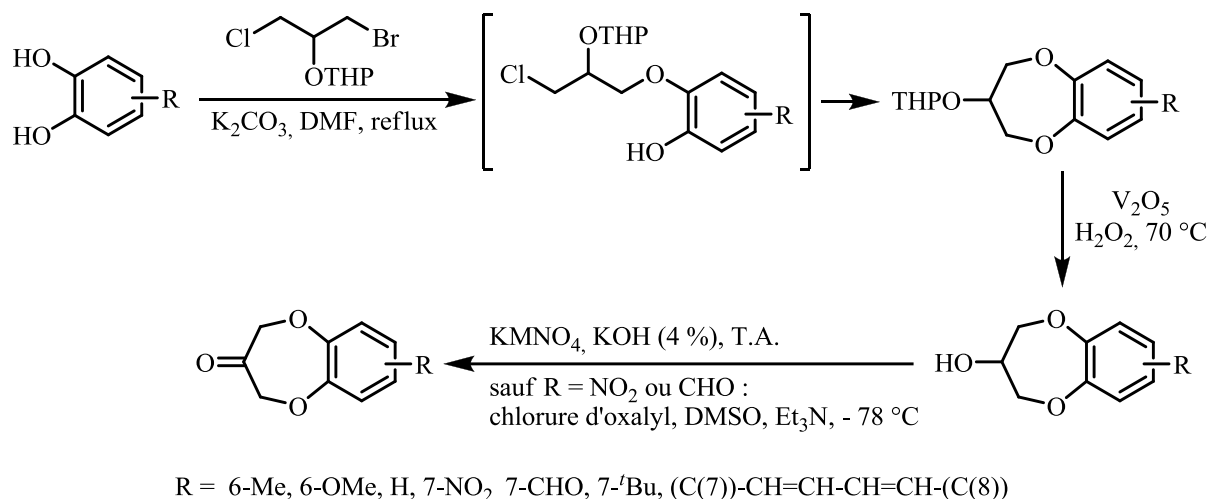


Figure 195 : Synthèse de dérivés de la Calone 1951[®] par Drevermann et al.

En 2009, Xu et al. dépose un brevet sur la synthèse de la Calone 1951[®] basé sur la méthode de *Takasago* en une étape avec un rendement de 46 % en présence de triéthylamine, iodure de potassium dans le méthanol.¹⁷⁶

La même année, *Symrise* met en avant un nouvel analogue par cette méthodologie possédant une double liaison sur la chaîne latérale apolaire.¹⁷⁷

IV.2.1.3.4. Modification de la partie polaire de la Calone 1951[®]

Outre les modifications sur le cycle aromatique, la possibilité d'ajouter des substituants, modifier la taille des cycles, supprimer ou remplacer une ou plusieurs fonctions offre un large choix de modifications structurales qui ont été effectuées sur la partie polaire de la Calone 1951[®].

Dallacker et al. se sont intéressés à la taille du cycle formé allant du benzodioxole **C90** au benzodioxecine **C94** en partant d'un dérivé de catéchol et d'un alcane dihalogéné.¹⁷⁸

En 1994, Jamrozik et al. ont développé la synthèse de dimères de benzodioxépine. Une série est consacrée à la synthèse de monomère (Figure 196).¹⁷⁹

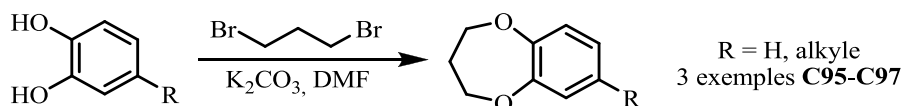


Figure 196 : Synthèse et analogues de la Calone 1951[®] par Jamrozick et al.

Yoshii et al. ont développé une méthodologie permettant la synthèse d'un squelette benzocycloheptanone.¹⁸⁰

L'équipe de Kozlov et al. a synthétisé une série d'analogues par modification de la fonction cétone et a évalué l'odeur en solution mais aussi en formulation simple avec 1 % d'Hédione[®] avec son apport en terme de puissance olfactive (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).¹⁸¹ De même, Drevermann et al. se sont intéressés spécifiquement à l'impact des

modifications chimiques sur le sens de l'olfaction et plus particulièrement sur le rôle du groupement carbonyle.¹⁸²

IV.2.1.4. Analogues de la Calone 1951[®]

Les différentes méthodologies développées précédemment ont permis la synthèse de 124 analogues de la Calone 1951[®] (**C1–C127**). Dans un premier temps, ces analogues ont été synthétisés afin que chaque société puisse posséder sa propre structure brevetée, simple de fabrication. Les autres analogues ont vu le jour afin d'obtenir des squelettes possédant des intensités plus importantes mais aussi des facettes olfactives supplémentaires.

La Calone 1951[®] étant une structure amphiphile, les modifications chimiques ont été effectuées sur la partie polaire et la partie apolaire (Figure 197).

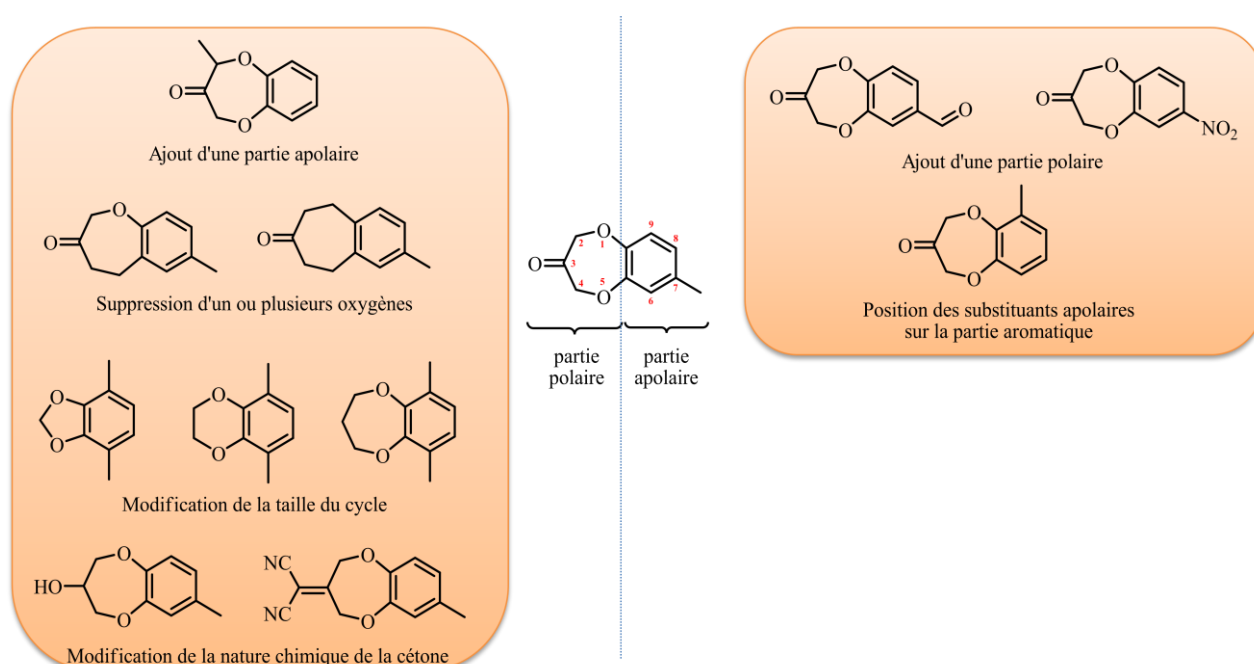
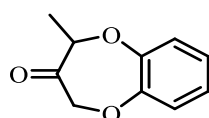


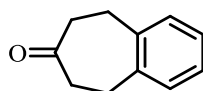
Figure 197 : Principales modifications chimiques pour la synthèse d'analogues de la Calone 1951[®]

Sur la partie polaire, on a pu observer des modifications avec l'ajout d'une partie apolaire,^{157, 166-167} la suppression d'un ou plusieurs oxygènes,^{157, 166-167, 180, 183} la modification de la taille du cycle^{157, 166-167, 178, 182} ou la nature chimique de la cétone.^{179, 181-182, 184} L'ensemble de ces modifications entraîne en général une diminution voire la perte du caractère marin (Figure 198).



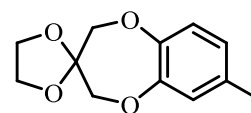
C9

marin, faible



C98

*amande amère
menthe poivrée*



C121

frais, fruité, note musquée

Figure 198 : Exemples de modifications chimiques sur la partie polaire et perte du caractère marin

Sur la partie apolaire, l'ajout d'une partie polaire a aussi un impact négatif sur l'odeur marine (Figure 199).¹⁶⁹⁻¹⁷⁰

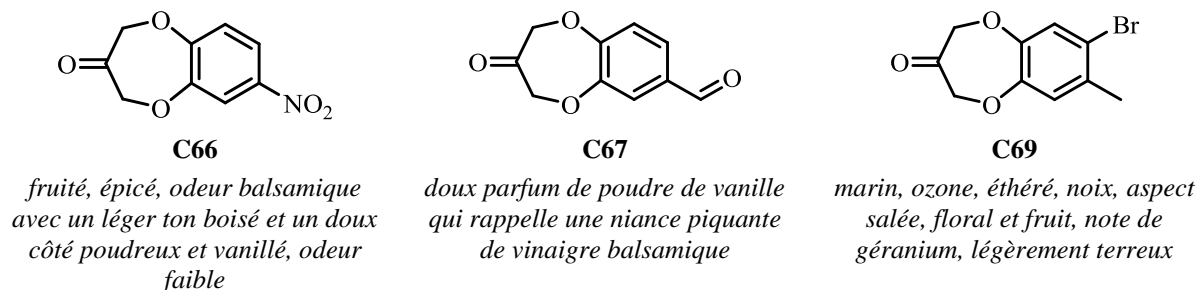
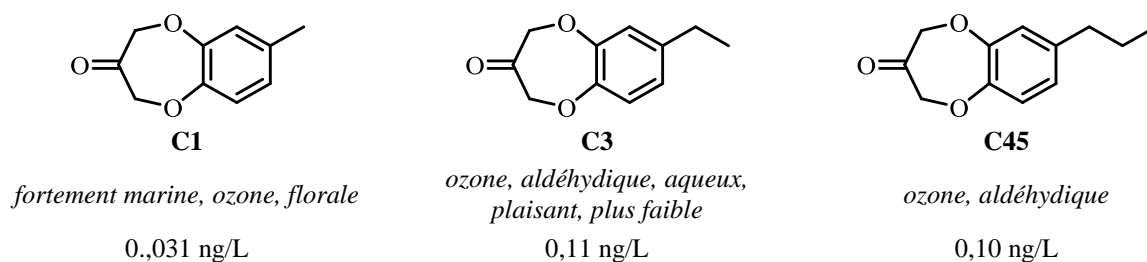


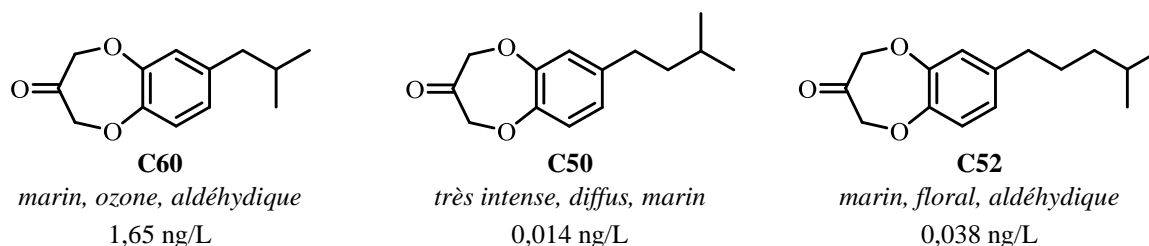
Figure 199 : Exemples de modifications chimiques sur la partie apolaire et baisse de l'intensité marine

La grande majorité des modifications ont été effectuées sur les substitutants apolaires en position 7 de la benzodioxépinone^{157-158, 166-168, 170-172, 175-177, 182, 185} avec des molécules les plus intéressantes et puissantes étudiées et des seuils de perception évalués par GC/olfactométrie (Figure 200).^{168, 173}

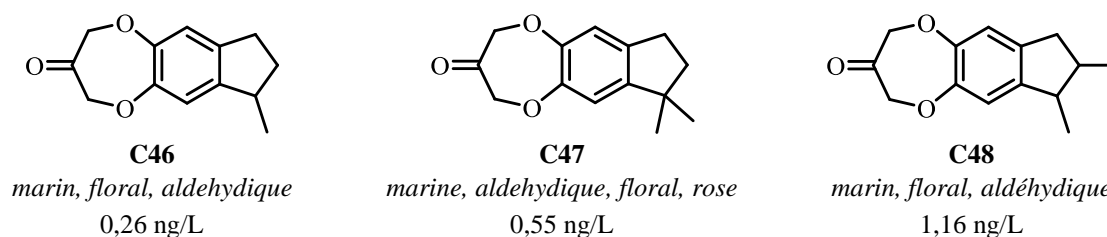
Dérivés saturés linéaires non substitués



Dérivés saturés linéaires non substitués



Dérivés saturés cyclisés



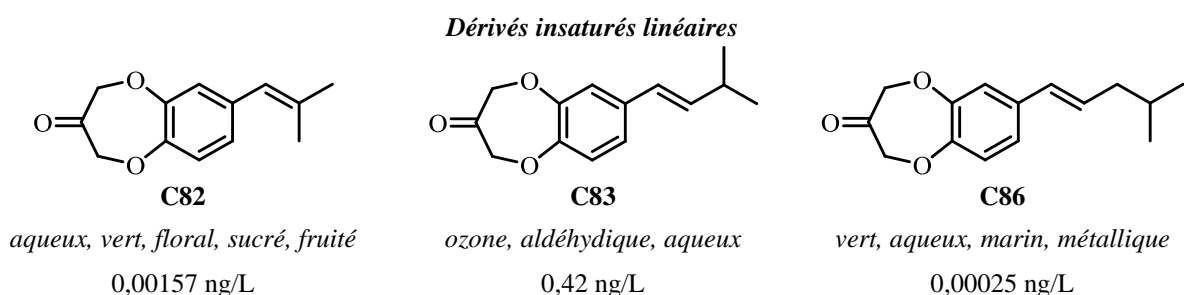


Figure 200 : Evaluations et seuils de perceptions d'analogues de la Calone 1951[®]

L'ensemble des données olfactives ont été incorporées dans un modèle théorique qui se base sur les modèles pharmacophores : les olfactophores.^{168, 173} Le logiciel Catalyst[®] permet de calculer les énergies des différents conformères dans une certaine gamme d'énergie, ici 3 kcal.mol⁻¹, et de sélectionner ceux qui s'adaptent le mieux aux modèles de récepteurs du logiciel. L'olfactophore généré par le logiciel et les données fournies permet de déterminer sur la molécule des zones spécifiques mais aussi des distances précises à respecter pour que la molécule possède une forte odeur : une zone acceptrice de liaisons hydrogènes, une d'aromatique, une de chaîne aliphatique et une de volume d'extrusion inaccessible pour conserver les propriétés recherchées (Figure 201).

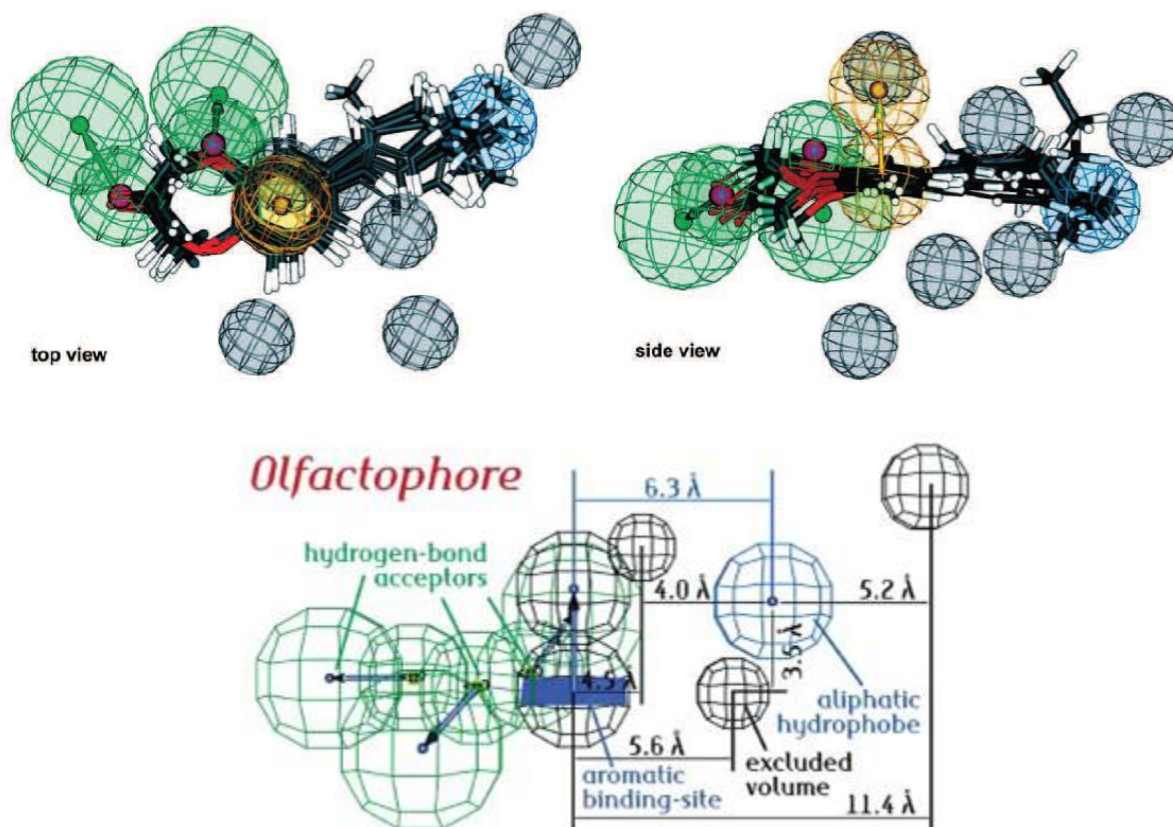


Figure 201 : Modèle olfactophore de la Calone 1951[®]

Le modèle généré possède cependant des lacunes avec des seuils de perceptions théoriques calculés s'éloignant des valeurs expérimentales observées pour certains analogues. Les dérivés possédant une double liaison conjuguée au cycle aromatique possède les seuils de perception les plus important.

La Calone 1951[®] et son succès depuis les années 1990 ont poussé de nombreuses entreprises à posséder leur propre molécule phare dans le domaine des odeurs marines. La Conoline[®], l'Azurone[®], l'Aldolone[®] ou encore la Transluzone[®] sont autant de dérivés décrits précédemment qui se sont ajoutés à la palette personnelle des parfumeurs des sociétés *Calchauvet*, *Givaudan* et *Firmenich* (Figure 202).

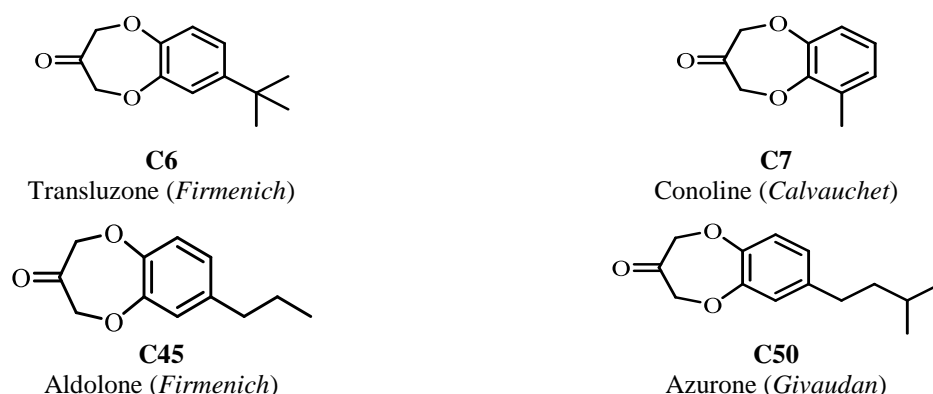


Figure 202 : Principaux analogues de la Calone 1951[®] brevetées par des sociétés de la parfumerie

Des premiers modèles de relations entre les structures et les odeurs ont été élaborés. Des structures possédant des seuils de perception inférieurs ont été synthétisées et incorporées au modèle. L'importance des fonctions chimiques, de leur conformation spécifique, et des distances entre les différentes régions de polarités différentes sont autant de paramètres qui ont été abordés.

Malgré l'ampleur de ces travaux, des questions demeurent en suspens. Les méthodologies de synthèse sont limitées et peu applicables dans le milieu industriel malgré des molécules aux forts potentiels. Les erreurs des modèles proposés sont encore trop importantes. Peu de données sur les seuils de perception sont disponibles pour permettre une véritable comparaison entre les différentes structures. Une grande partie des dérivés possèdent des facettes spécifiques et intéressantes qui s'ajoutent à l'odeur marine mais aucune spécificité chimique n'est liée à ces dernières.

IV.2.2. Résultats et discussions

IV.2.2.1. Objectifs

De nombreux analogues de la Calone 1951[®] sont accessibles et peuvent permettre de compléter les données des modèles théoriques. L'apport des doubles liaisons sur les analogues de la Calone 1951[®] paraît important en terme d'intensité d'olfactive. De nouveaux analogues, proches du dérivé breveté par Symrise¹⁷⁷ (Figure 203) sont envisageables en utilisant les méthodologies développées au cours de ce travail, ainsi que les dérivés tricycliques pouvant en découler.

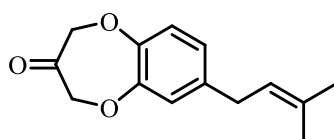


Figure 203 : 7-(3-méthylbut-2-ènyl)-2H-benzo[b][1,4]dioxépin-3(4H)-one de Symrise

L'ensemble des molécules étudiées seront des dérivés tricycliques afin de confirmer la présence ou non d'une zone d'exclusion stérique faisant diminuer les intensités, modèle basé sur seulement trois molécules.

IV.2.2.2. Synthèse de la partie apolaire

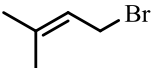
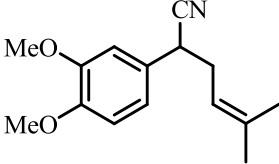
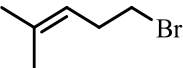
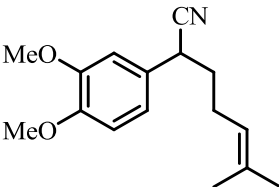
Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de diverses parties apolaires selon les méthodologies développées lors des chapitres précédents.

Deux méthodes ont été envisagées. La première se base sur le greffage de la chaîne latérale apolaire suivi ou non d'une cyclisation intramoléculaire. La seconde permet d'obtenir en une unique étape les analogues tricycliques de la Calone 1951[®] à partir de diènes-1,3.

A partir d'un excès de 3,4-diméthoxyphénylacétonitrile et d'hydrure de sodium, afin de limiter les produits de bis-substitution, nous effectuons une réaction de substitution nucléophile sur le carbone en alpha du cycle aromatique et de la fonction nitrile. Nous insérons métallyle (entrée 1), prényle (entrée 2) et homoprényle (entrée 3) avec des rendements en **1a–1c** compris entre 64 et 79% (Tableau 19).

Tableau 19 : Formation des composés **1a–1c**

Entrée	Réactif de départ	Dérivés allyliques	Produits	Rendement (%)
1	 1		 1a	64

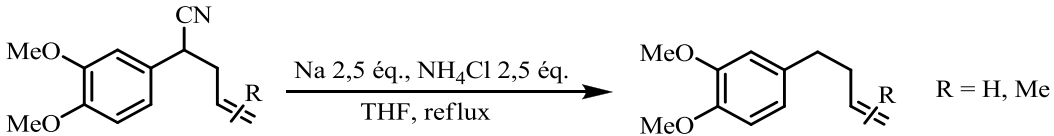
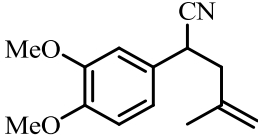
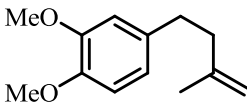
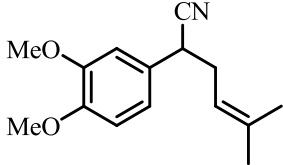
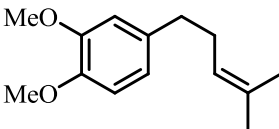
3	1			79
			1b	
4	1			75
			1c	

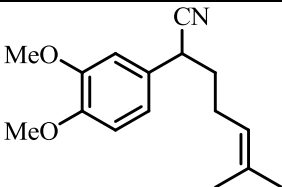
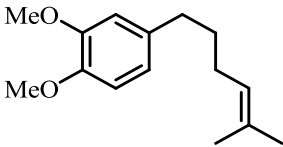
Conditions générales : 3,4-diméthoxyphénylacétonitrile 1,5 éq., dérivés allyliques 1 éq., NaH, 1 éq., additif NaI 1 éq., THF, 50 °C.

Les molécules **1a–1c** possèdent sur la zone partie apolaire une fonction nitrile polaire qu'il est nécessaire d'éliminer. Nous avons opté pour une méthode de décyanation radicalaire par un métal alcalin.¹⁸⁶ La réaction de décyanation permet d'éliminer la fonction nitrile qui était un frein pour les réactions de cyclisation intramoléculaire.

Nous avons utilisé le sodium métallique en présence de chlorure d'ammonium, comme source de proton, afin d'effectuer l'élimination du groupement nitrile, dans le tétrahydrofurane à reflux.¹⁸⁶ La réaction est efficace avec des rendements en **2a–2c** pratiquement quantitatifs (Tableau 20, entrées 1–3).

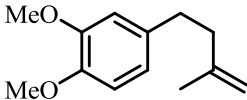
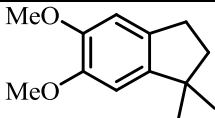
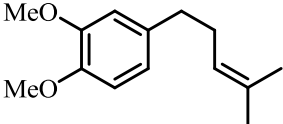
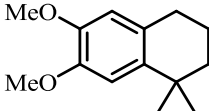
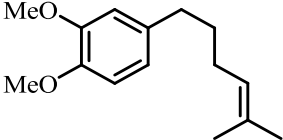
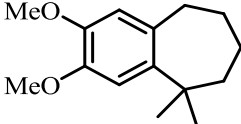
Tableau 20 : Décyanation radicalaire de 1a–1c

			
Entrée	Produit de départ	Produits	Rendement (%)
1			99
	1a	2a	
2			98
	1b	2b	

3			99
	1c	2c	

Les réactions de cyclisation intramoléculaire de **2a**, **2b** et **2c** ont été menés par la méthodologie développée lors du chapitre 1, en présence de 5 mol % de triflate de bismuth dans le nitrométhane (Tableau 21). L'activation du cycle aromatique permet d'effectuer ces réactions à température ambiante. Dans les deux cas, nous observons la formation des produits cyclisés **3a**, **3b** et **3c** avec des rendements respectifs de 97, 99 et 94 % (entrées 1 – 3).

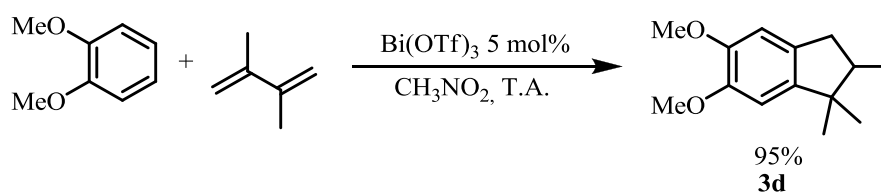
Tableau 21 : Cyclisation intramoléculaire de **2c** et **2d**

Entrée	Produit de départ	Produits	Rendement (%)
1	 2a	 3a	97
2	 2b	 3b	99
3	 2c	 3c	94

Conditions : **2c-2d** (1M), Bi(OTf)₃ (5 mol%), CH₃NO₂, T.A.

Nous avons ainsi synthétisé par réaction tandem allylation de Friedel-Crafts/cyclisation intramoléculaire, deux structures bicycliques **3d** et **3e** présentant des motifs apolaires non décrits dans la littérature.

A partir du 1,2-diméthoxybenzène et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène ou le 2,5-diméthyl-2,4-hexadiène, on obtient, à l'échelle du gramme, les deux composés **3d** et **3e** avec des rendements similaires à ceux auparavant en plus faible quantité (Figure 204).



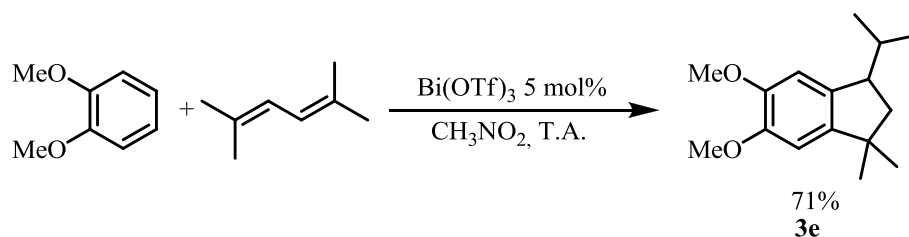


Figure 204 : Synthèse de **3d** et **3e** par réaction tandem allylation-cyclisation

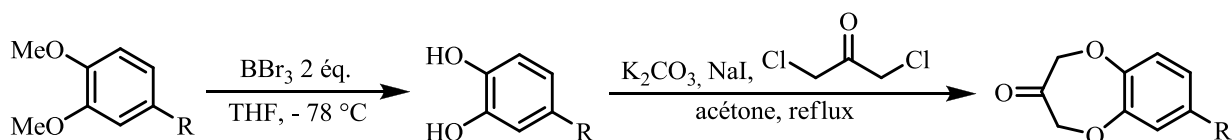
IV.2.2.3. Déprotection des fonctions catéchols

Afin d'effectuer la synthèse de la partie apolaire des différents analogues, il est nécessaire de déprotéger les catéchols en évitant de modifier les doubles liaisons présentes sur la chaîne apolaire. Notre choix s'est orienté vers l'utilisation de tribromure de bore à très basse température (- 78 °C).¹⁸⁷ Malgré des spectres RMN ¹H des bruts réactionnels montrant la formation des catéchols recherchés avec des rendements compris entre 95 et 99%, leur purification sur gel de silice permet de récupérer au maximum 20% de produit. Nous avons donc poursuivi les synthèses sans effectuer de purification supplémentaire.

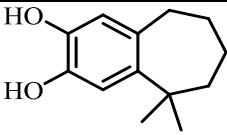
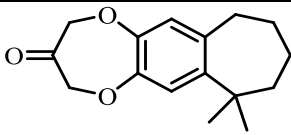
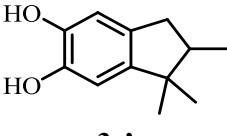
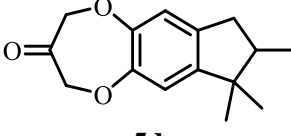
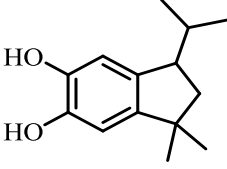
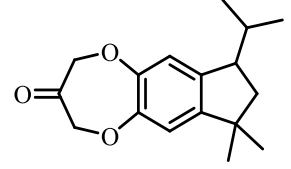
IV.2.2.4. Synthèse de la partie polaire

Plusieurs stratégies ont été développées ces dernières années pour la synthèse de la partie apolaire (IV.2.1.3). Nous nous sommes orientés vers une synthèse en une étape du motif benzodioxépinone à partir du dérivé catéchol obtenu, en présence de 1,3-dichloroacétone, de carbonate de potassium et d'iodure de sodium dans l'acétone à reflux (Tableau 22).¹⁸³

Tableau 22 : Synthèse de la partie polaire



Entrée	Produit de départ	Catéchol	Produit final	Rendement (%)
1	3a	<p style="text-align: center;">4a</p>	<p style="text-align: center;">5a</p>	52
2	3b	<p style="text-align: center;">4b</p>	<p style="text-align: center;">5b</p>	62

3	3c			50
4	3d			51
5	3e			53

Les composés cyclisés **3a–3e** permettent d’obtenir les analogues **5e–5d** avec des rendements supérieurs de 50-62% (entrées 5–8).

IV.2.2.5. Evaluation olfactive

Nous avons évalué les analogues de la Calone 1951[®] présentent les notes olfactives suivantes (Figure 205).

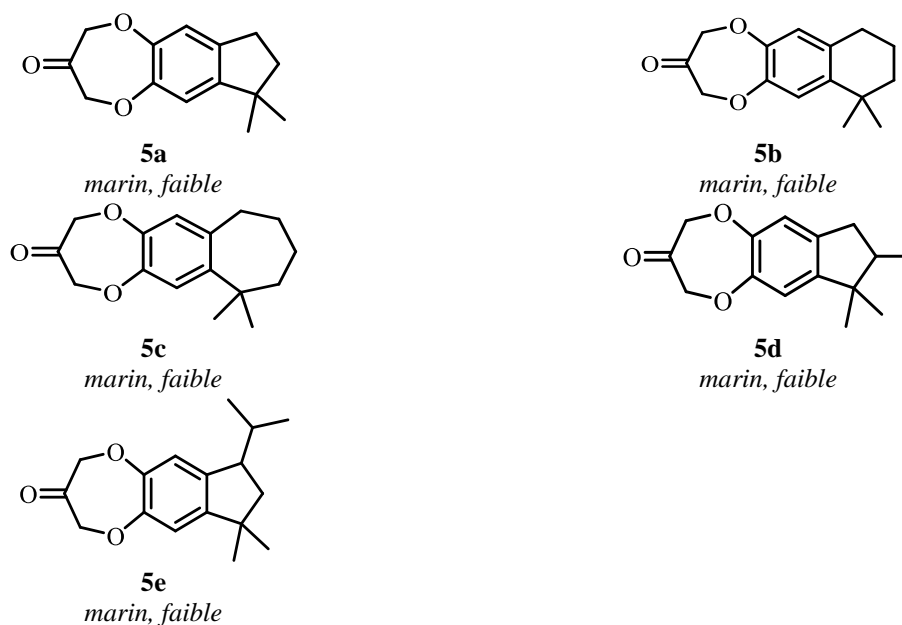


Figure 205 : Evaluations olfactives des dérivés 5a–5d

Des premières évaluations ont été effectuées par un panel non expert, qui ont confirmé la présence d’une odeur marine mais qui demeure faible. Des évaluations par des professionnels, nécessitant un minimum de 500 mg de produit parfaitement purifié, sont en cours.

Une première observation est la conservation de l'odeur marine dans l'ensemble des molécules étudiées. Nous observons dans le cas des analogues tricycliques **5a–5e** une odeur marine faible, en accord avec la présence d'une zone d'exclusion stérique, observée par Kraft^{168, 173} pour **5a**, où l'absence de fonction est bénéfique à l'intensité olfactive (Figure 206).

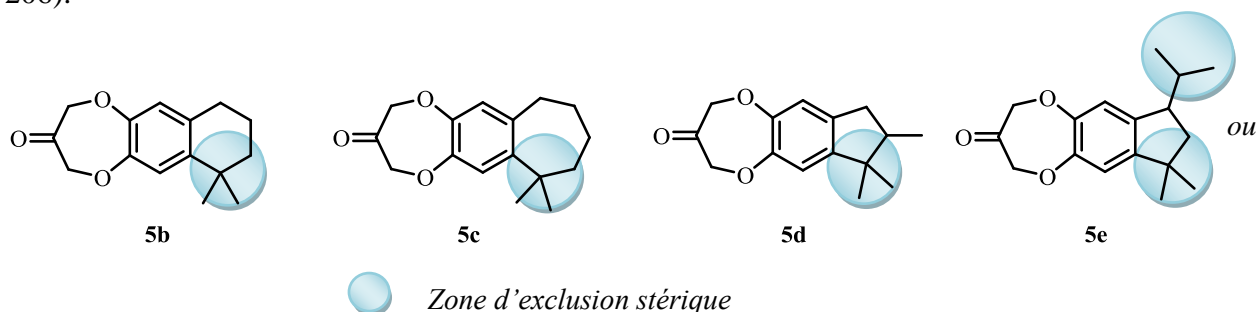


Figure 206 : Zone d'exclusion stérique diminuant l'intensité de l'odeur marine

Au cours de cette partie, nous avons mis en avant la possibilité d'effectuer efficacement des réactions de cyclisation intramoléculaire et tandem allylation/cyclisation. A l'aide de triflate de bismuth (III), nous avons synthétisé une série de tricycles à 5, 6 et 7 chaînons, pour la synthèse d'analogues de la Calone 1951[®]. Nous avons pu observer que la présence d'un motif *gem*-diméthyle sur la position benzylique, conserve l'odeur marine. Cependant l'impact olfactif est beaucoup moins important que celui de la Calone 1951[®]. Les chaînes linéaires sur la partie apolaire sont donc à privilégier sur les structures cycliques afin de conserver une intensité olfactive intéressante.

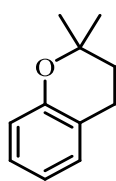
IV.3. Synthèse de dérivés de chromanes

IV.3.1.Partie bibliographique

Les chromanes sont des molécules dont la synthèse a particulièrement été étudiée comme nous avons pu le constater précédemment. Cependant, d'un point de vue olfactif, ces structures n'ont pas été systématiquement évaluées et peuvent présenter des odeurs intéressantes.

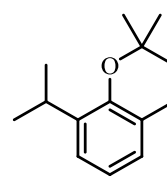
IV.3.2.Résultats et discussions

Les molécules synthétisées lors du chapitre précédent ont été évaluées olfactivement à partir de solutions contenant 10 % massique du composé étudié dans l'éthanol alimentaire par un panel d'experts de la société Mane & Fils (Figure 207).



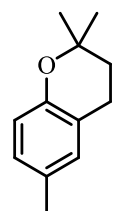
6a

très épicé, boisé, sec, pinène, térébenthine, immortelle, un peu légume



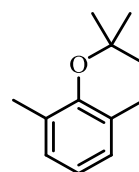
6b

très faible, un peu métallique, phénolique anisé, un peu rosé puis safrané



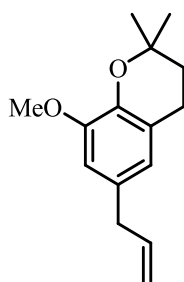
6c

anisé, estragole, thym, romarin



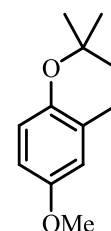
6d

éther, métallique, aromatique, faible



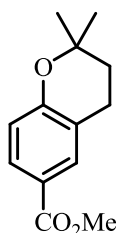
6e

citronné, fruit d'agrumes, épicé, anis, muscade



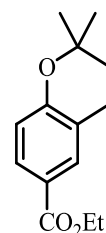
6f

éther, sac jute, poussière, épicé



6g

faible, anisé, terreux, patchouli



6h

crayon papier, cèdre

Figure 207 : Evaluation olfactive des dérivés de chromanes 6a–6h

La structure de **6a**, synthétisée à partir du phénol, sert de référence afin d'analyser l'influence d'ajout de différentes fonctions sur le squelette de type chromane. Nous observons que l'ajout d'une molécule d'isoprène sur le phénol entraîne la disparition de la note phénolique du composé de départ au bénéfice d'une odeur plus épicée.

L'ajout d'une fonction apolaire, en *para* de l'oxygène du squelette chromane avec les dérivés du 4-méthylphénol **6c** et de l'eugénol **6e** montre un léger gain en intensité et l'apparition d'une note anisée. Ces deux molécules ont fait l'objet d'une étude plus poussée au sein de Mane & Fils en passant au stade 2 de développement (tests sur la durée, toxicité, avis de nez professionnel). **6c** s'est montrée irritante alors que **6e** ne s'est pas montrée assez puissante.

La présence d'une fonction apolaire en *ortho* de l'oxygène a été testée. Dans le cas de **6d**, la présence d'un groupement méthyle diminue considérablement l'intensité de l'odeur évaluée comparée à **6a**. On observe la disparition du côté épicé et boisé. La présence d'un groupement isopropyle, dans le cas de **6b**, confirme l'effet négatif d'une substitution sur cette position. L'intensité est de nouveau diminuée comparée à **6a** et même **6d**. Ce phénomène peut s'expliquer par la possible présence d'une liaison hydrogène entre l'oxygène du squelette chromane et un hydrogène d'un récepteur olfactif. La présence d'un méthyle en *ortho* provoque un léger encombrement stérique diminuant cette interaction entre le récepteur et l'odorant d'où une perte d'intensité. Lorsque ce groupement est plus encombrant comme en présence d'un isopropyle, cette interaction est beaucoup plus altérée et l'intensité largement diminuée.

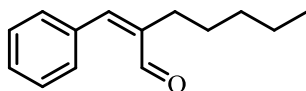
Nous avons alors étudié l'ajout de fonctions polaires. Dans le cas de **6e**, la présence d'un groupement méthoxy en *ortho* ne semble pas avoir d'effet discriminant sur l'intensité de l'odorant. En position *para*, cette même fonction sur **6f** n'apporte pas grand-chose en terme d'intensité ni de facette olfactive. Nous avons évalué, sur cette même position, la présence d'un groupement ester. Dans le cas de **6g**, on observe une odeur faible malgré une facette anisée, patchouli intéressante. L'ajout d'un méthyle supplémentaire sur la fonction ester, dans le cas de **6h**, permet d'augmenter considérablement l'intensité de l'odorant tout en l'orientant vers une facette plus boisée.

Les analogues de chromanes ont montré des propriétés olfactives insoupçonnées, avec des substitutions en position *para*, aussi bien pour des substituants polaires qu'apolaires. Cependant, des problèmes de toxicité ou d'intensité relativement faible montrent la limite de ce type de squelette.

IV.4. Synthèse et évaluations olfactives d'indanes et tétralines fonctionnalisées

IV.4.1. Partie bibliographique

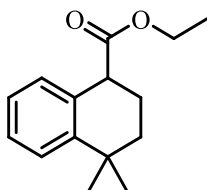
Nous avons jusqu'à présent examiné les propriétés olfactives de structures amphiphiles possédant d'une part et d'autre du cycle aromatique une partie polaire et une partie apolaire distincte. Cependant de nombreuses molécules possédant des propriétés aromatiques intéressantes ont du même côté du cycle aromatique à la fois une partie polaire mais aussi une partie apolaire (Figure 208).



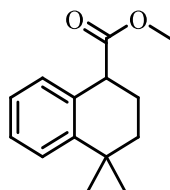
amylcinnamal

Figure 208 : Exemple de molécule olfactive possédant une partie polaire et apolaire sur le même côté du cycle aromatique

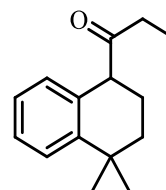
Lors du chapitre 1, un dérivé synthétisé, le 4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphthalène-1-carbonitrile **2d**, a particulièrement attiré notre attention par son odeur. Cependant, un brevet de Givaudan protégeait ce dérivé.¹⁸⁸ Cette molécule bicyclique et son motif *gem*-diméthyle, fait partie d'une série de molécules possédant des propriétés olfactives très intéressantes (Figure 209).



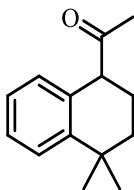
Faible, odeur de jasmin



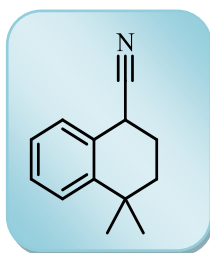
Fruité



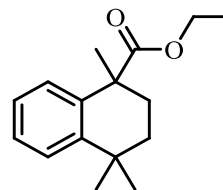
Note rose, odeur de tabac blond, fruit sec, baie, damascone, miel



Après l'odeur de rose, odeur de tabac, damascone, fruité, mielleux



Agréablement fruité, odeur de tabac, puis paille



Note rose, odeur de tabac blond, fruit sec, baie, damascone, miel

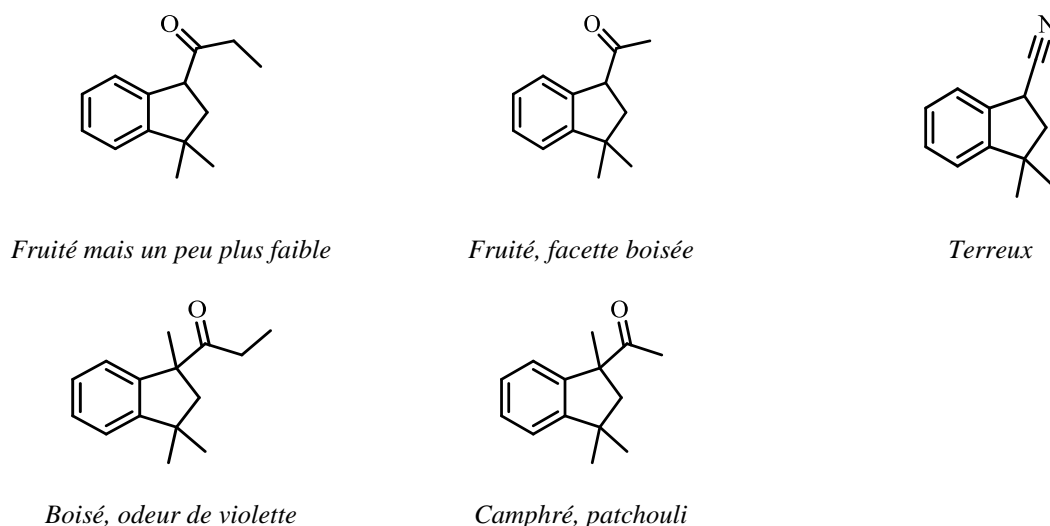


Figure 209 : Exemples de molécules bicycliques brevetées par Givaudan possédant un motif *gem*-diméthyle

En terme d'intensité olfactive, une partie des molécules décrites sont peu intéressantes. Toutefois les squelettes étudiés étant facilement accessibles par la méthodologie développée au chapitre 1, nous avons souhaité étudier plus attentivement ces dérivés afin d'élargir la gamme de molécules potentiellement prometteuses.

IV.4.2. Résultats et discussions

L'objectif a été de réaliser la synthèse d'une série de bicycles à 5, 6 et 7 chaînons avec la présence d'une partie polaire rattachée sur la position benzylique soit directement sur cette position soit séparée par un carbone supplémentaire.

Deux premières séries seront développées dans ce travail. La première s'appuie sur une méthodologie permettant la synthèse de cycle à 5 chaînons par une réaction tandem acylation-cyclisation intramoléculaire de Friedel-Crafts catalysée par le triflate de bismuth, la seconde sur la méthodologie développée dans le chapitre 1.

IV.4.2.1. Série des indanes

A partir de l'acide 3-méthyl-2-buténoïque dans le benzène et le nitrométhane, l'ajout du triflate de bismuth permet d'obtenir en une étape le composé cyclisé à 5 chaînons **7a**, possédant une fonction cétone en position benzylique (Figure 210).¹⁸⁹

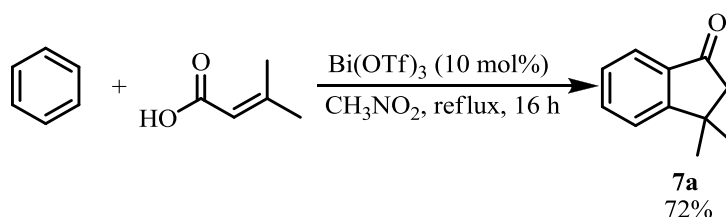


Figure 210 : Réaction tandem acylation-alkylation de Friedel-Crafts

A partir du composé **7a**, nous avons effectué une série de réactions afin d'obtenir une palette de molécules potentiellement odorantes. La réduction de la fonction cétone de **7a** par LiAlH_4 donne accès à **7b** avec un rendement de 95%. On effectue une série de substitutions nucléophiles à partir de l'alcool afin d'obtenir efficacement **7c–7f**. Les divers composés ont été évalués par *Mane & Fils* (Figure 211).

Deux dérivés de type indane, **7a** et **7d**, se sont distingués par leurs odeurs et intensités. Le composé **7a** possède une odeur de type cuir, safran, tabac. La réduction de la fonction cétone en alcool diminue considérablement l'intensité de **7b**. L'odorant doit donc posséder un site accepteur de liaison hydrogène plutôt qu'un site donneur sur cette position afin d'augmenter l'intensité olfactive.

En effectuant des réactions de substitution nucléophile, nous avons introduit, sur **7b**, des fonctions éthers et esters. Dans le cas des éthers, **7c** et **7d** possèdent des odeurs intéressantes. La présence d'un éthyle au lieu d'un méthyle, dans le cas de **7d**, permet d'augmenter considérablement l'intensité. La présence d'un groupement ester pour **7e** et **7f**, donne accès à des structures avec des intensités plus faibles et des odeurs moins intéressantes.

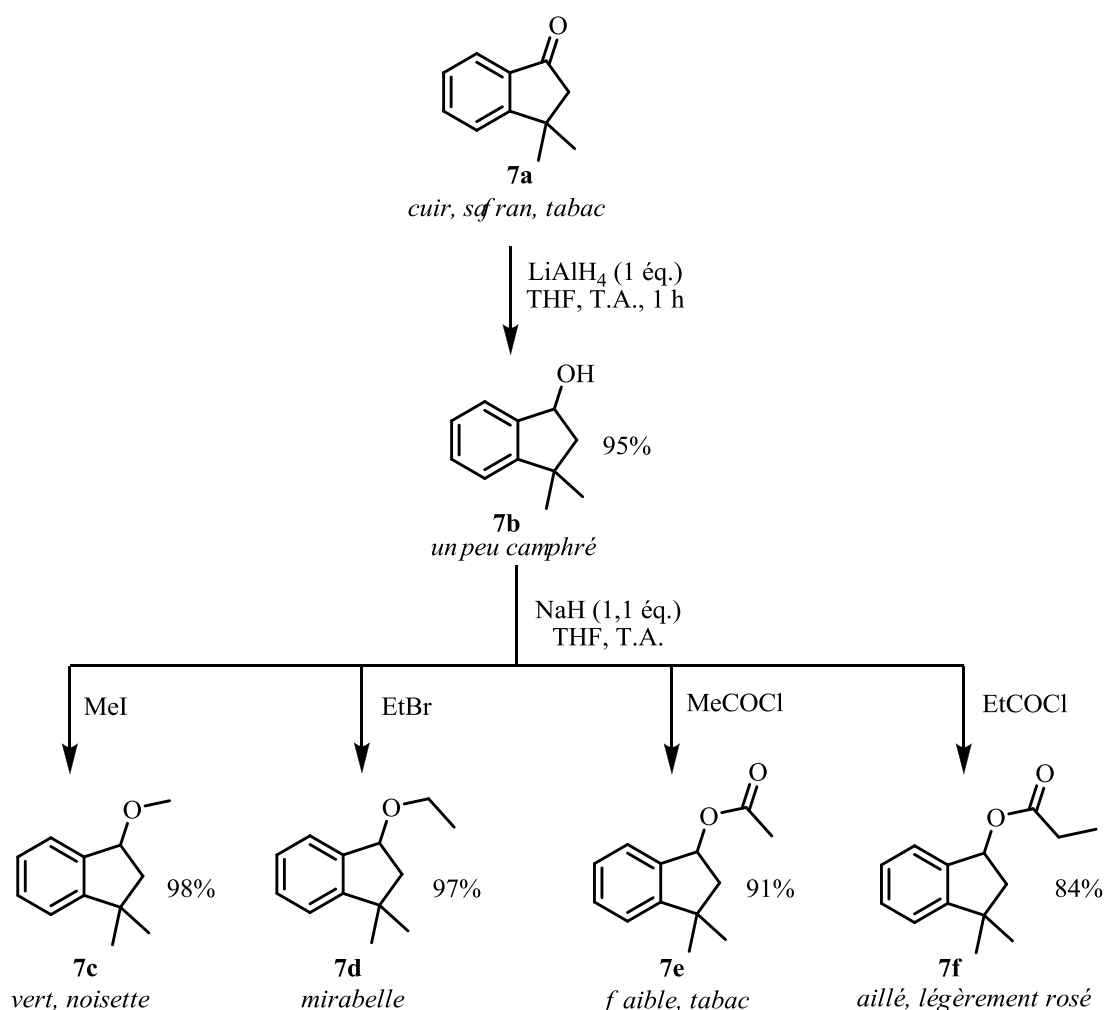


Figure 211 : Synth\u00e8ses et \u00e9valuations olfactives de structures indanes

IV.4.2.2. Série des tétralines

Nous avons étudié une seconde série concernant les tétralines. A partir du phénylacétate de méthyle, on effectue une réaction de substitution nucléophile afin d'insérer le groupement prényle, suivie d'une réaction de cyclisation intramoléculaire catalysée par le triflate de bismuth (Figure 212).

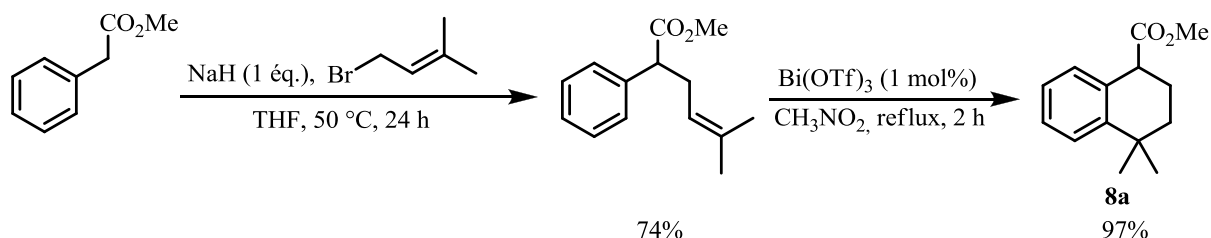


Figure 212 : Synthèse du composé **8a**

Une série de réactions est réalisée avec succès avec une évaluation olfactive effectuée par *Mane & Fils* (Figure 213).

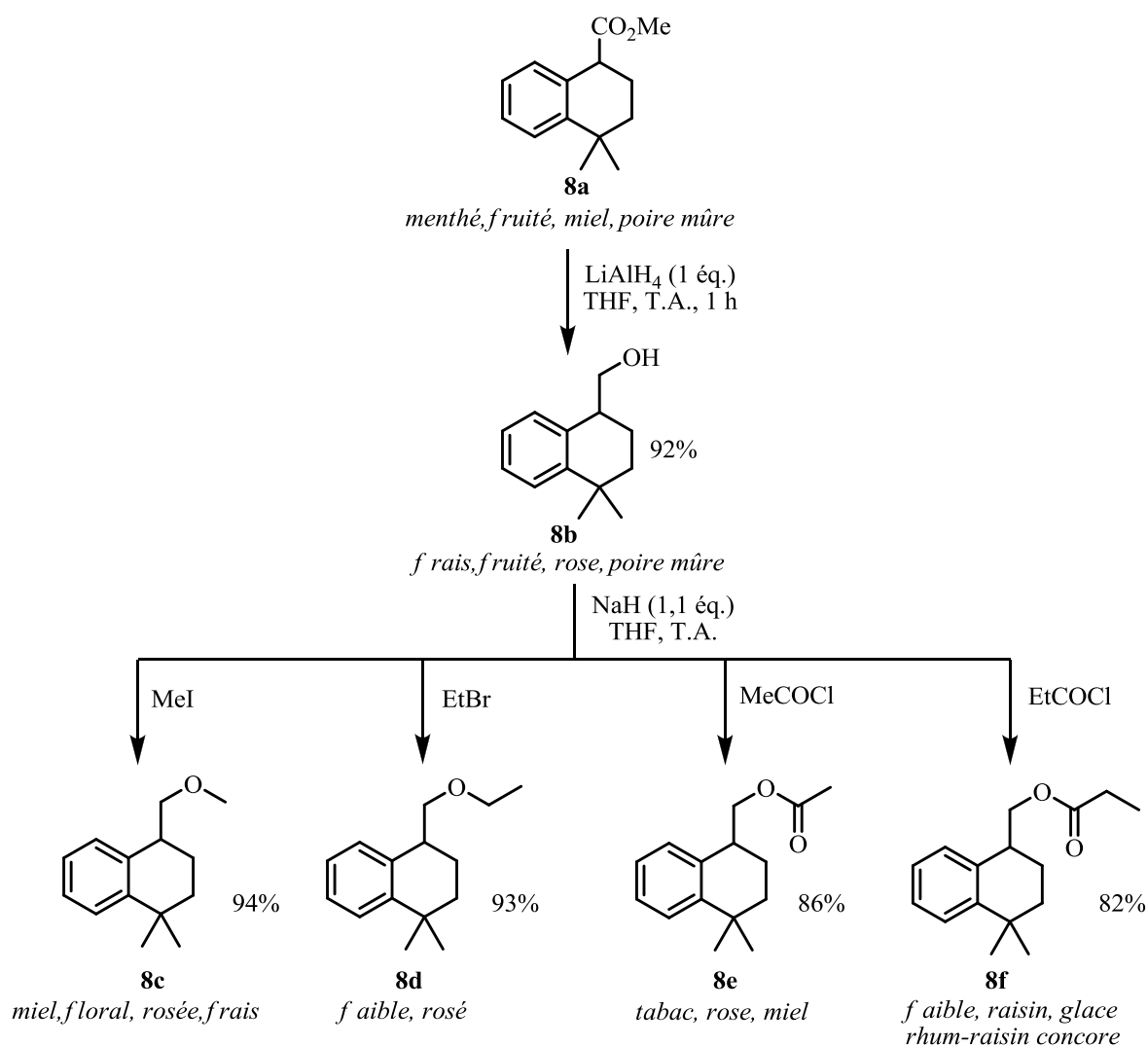


Figure 213 : Synthèses et évaluations olfactives de structures tétralines

La molécule **8a** possède une note fruitée, en accord avec la description effectuée dans le brevet de Givaudan.¹⁸⁸ La réduction de l'ester en alcool par LiAlH₄ permet d'obtenir le composé **8b**, qui possède toujours cette note fruitée. La présence d'un groupement donneur ou accepteur d'hydrogène ne semble donc pas influencer l'odeur observée contrairement à la série précédente avec **7a** et **7b**.

La synthèse d'éthers et d'esters a été effectuée par réaction de substitution nucléophile. Dans la série des éthers, la présence d'un groupement méthoxy dans **8c** est plus favorable en terme d'intensité et d'odeur que la présence d'un groupement éthoxy avec **8d**. Il est possible d'envisager la présence d'une zone d'exclusion stérique qui expliquerait cette baisse d'intensité. La présence d'une fonction ester est favorable dans le cas de **8e** alors que **8f** possède une odeur beaucoup plus faible.

Nous avons souhaité synthétiser un motif aldéhyde **8b'** à partir de **8b**, par oxydation au PCC (Pyridinium ChloroChromate) dans le dichlorométhane. Cependant, nous avons observé une coupure oxydante donnant accès au composé **8g** qui possède une odeur miel, boisée et tabac (Figure 214). L'aldéhyde recherché ne semble pas stable et se dégrade en **8g**.

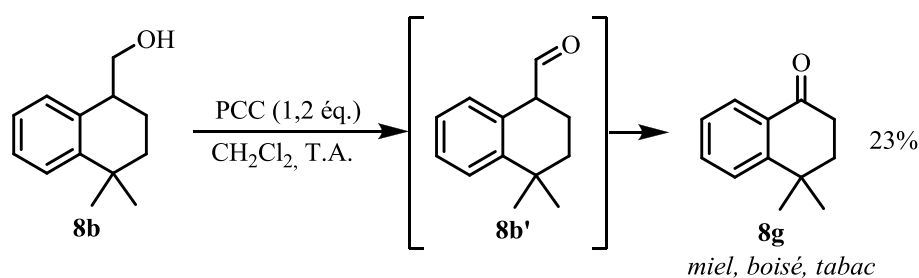


Figure 214 : Synthèse de **8g** par coupure oxydante

La comparaison des deux séries tétralines et indanes permet de proposer quelques règles sur ce type de structures bicycliques possédant un motif *gem*-diméthyle. En général, ce sont des odeurs fruitées qui sont observées. La partie polaire joue un rôle plus pertinent en terme d'intensité lorsqu'un groupement CH₂ est ajouté entre la position benzylique et l'oxygène de la partie apolaire. Il a été possible d'effectuer des premières hypothèses de zone d'exclusion stérique sur ce type de structure. Cependant, l'influence de la taille des cycles ne peut pas être concluante avec ces deux seules séries d'où la nécessité de synthèse d'autres dérivés afin de compléter cette étude.

IV.5. Conclusions et perspectives

L'étude des analogues de la Calone 1951[®] a permis d'évaluer l'effet négatif des structures tricycliques sur l'intensité des odorants. Une étude plus poussée des seuils de perception des molécules synthétisées, l'incorporation d'allènes ainsi que l'ajout des analogues au modèle théorique de relation structure odeur sont autant de pistes à poursuivre pour ces travaux. De plus, aucune étude n'a été effectuée sur l'influence d'une substitution apolaire sur la position en alpha des oxygènes où aucune zone d'exclusion stérique ne semble présente (Figure 215).

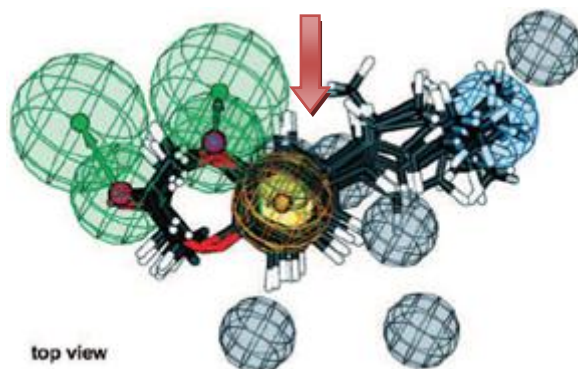


Figure 215 : Présence d'une zone non étudiée dans le modèle RSO

Comme la Calone 1951[®], de nombreuses molécules ayant des propriétés organoleptiques possèdent une structure amphiphile dont les deux parties sont séparées par un noyau aromatique.

L'étude des différentes chaînes apolaires de la Calone 1951[®] peut permettre de sélectionner des chaînes latérales « têtes de série ». Si un récepteur olfactif est spécifique à ces parties apolaires, ces motifs pourraient apporter un gain en intensité sur l'ensemble des structures amphiphiles possédant un cycle aromatique (Figure 216).

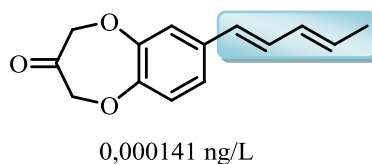


Figure 216 : Analogues envisagées selon le motif apolaire « tête de série »

Des structures de type chromane pourraient aussi bénéficier de cette étude, ces analogues ayant donné des résultats satisfaisants, jamais étudiés précédemment mais qui nécessitent un apport en intensité olfactive et l'élimination de problème de toxicité.

Concernant les structures où la partie polaire et apolaire sont du même côté du cycle, les premiers résultats sont encourageants avec plusieurs dérivés ayant intéressés particulièrement les parfumeurs professionnels. Des séries à 5, 6 et 7 chaînons avec des espaceurs plus ou moins importants sont envisageables afin d'établir un modèle théorique de Relation Structure Odeur viable.

Conclusion générale

Le triflate de bismuth s'est avéré, tout au long de ce travail de thèse, un catalyseur acide de Lewis de choix dans le développement de méthodologies de synthèse plus respectueuses de l'environnement.

Le développement de réaction de cycloisomérisation à économie d'atome maximale centrée sur la réaction de type Friedel-Crafts a donné accès à un ensemble de structures polycycliques intéressantes avec de bons rendements et sélectivités. L'utilisation d'une quantité catalytique, entre 1 et 10 mol% de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, permet l'activation d'oléfines et d'allènes non activés ainsi que de systèmes 1,3-diéniques. Des approches intra- et intermoléculaires ont été développées afin d'atteindre une large gamme de structures par des réactions tandem et cascade (Figure 217).

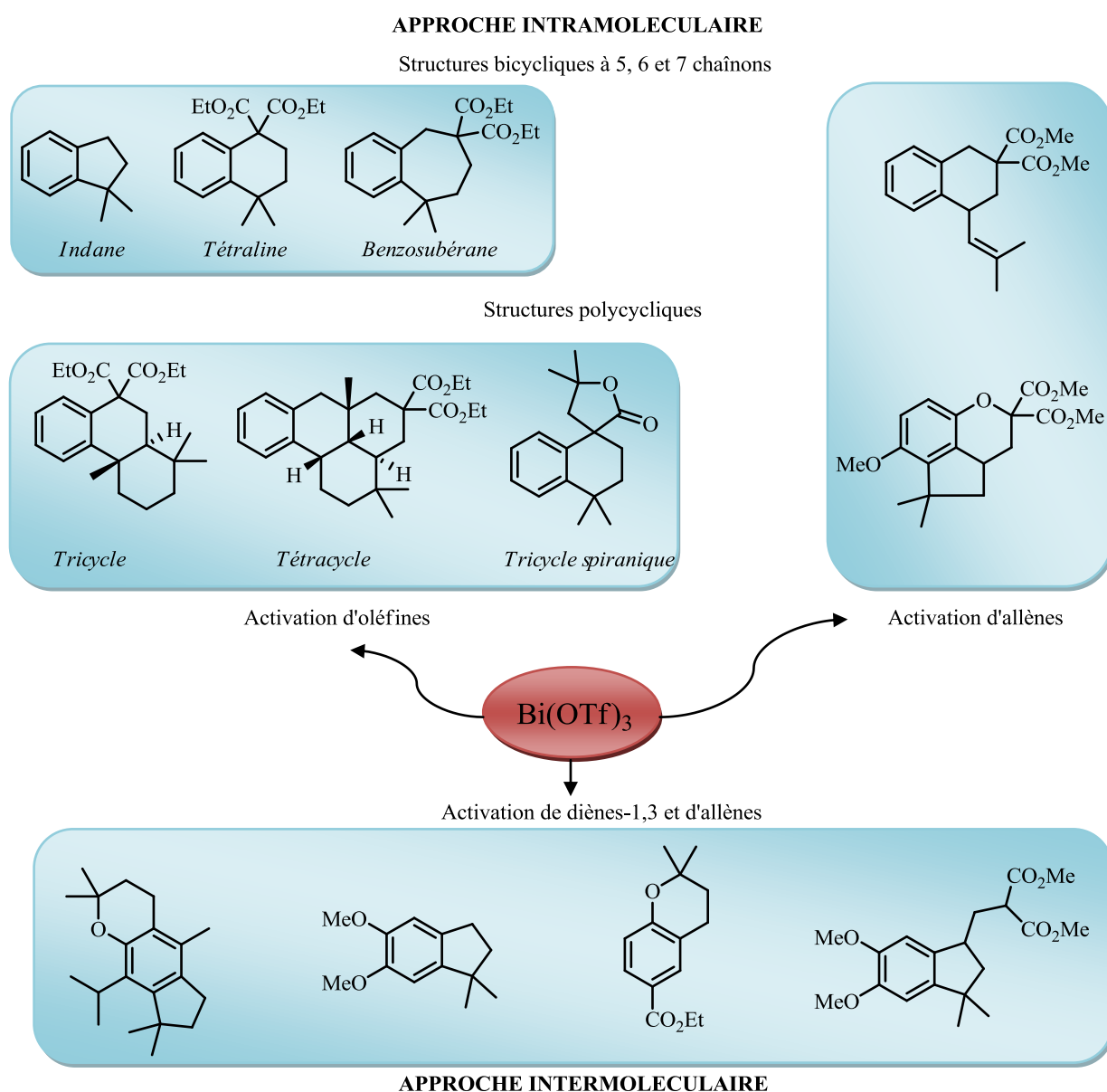


Figure 217 : Diversité structurale obtenue par les méthodologies développées

Il a été possible de synthétiser efficacement, par activation d'oléfines, des bicycles à cinq (indane), six (tétraline) et sept chaînons (benzosubérane) en utilisant entre 1 et 10 mol% de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$. La formation de structures plus complexes par cycloisomérisation en cascade de système aryl-diènes et aryl-triènes permet d'obtenir diastéréosélectivement des squelettes tri- et tétracycliques. Une réaction tandem lactonisation-cyclisation intramoléculaire a donné accès à un composé tricyclique spiranique.

L'extension de cette étude à l'activation d'allènes a permis d'élargir la gamme de structures obtenues avec la formation de bicycles mais aussi de tricycles par double réaction de type Friedel-Crafts. Il a été possible d'introduire des fonctions oxygénées et azotées sur la partie cyclisée tout en utilisant des quantités catalytiques de triflate de bismuth (1 à 5 mol%).

Nous avons évolué d'une approche intramoléculaire à une approche intermoléculaire, tout en conservant l'objectif d'une méthodologie catalytique à économie d'atomes maximale.

A partir de diènes-1,3 et malgré une réaction substrat dépendante, nous avons développé, après optimisation de la première étape d'allylation de type Friedel-Crafts, une réaction tandem allylation-cyclisation intramoléculaire avec de bons rendements. En présence de dérivés phénoliques, les structures de type chromane peuvent être synthétisés efficacement avec un ratio 1 : 1 et uniquement 1 mol% de triflate de bismuth. Une double réaction tandem permet d'effectuer, en une étape, quatre réactions différentes pour obtenir un dérivé de chromane tricyclique.

Des études mécanistiques ont permis de discuter les différentes hypothèses de la nature de l'espèce catalytique. Bien qu'aucune expérience ne permette de trancher définitivement en faveur d'une des hypothèses proposées, la formation d'un acide de Brønsted assisté par un acide de Lewis semble être une des plus prometteuses.

Une étude théorique a permis de mieux comprendre les limitations expérimentales observées comme la réaction secondaire de lactonisation, lors de cycloisomérisation, en présence d'un ester, les énergies d'activation des réactions selon la taille des cycles ou encore les mécanismes de réarrangement pour les structures tétracycliques.

Les méthodologies développées ont été appliquées au domaine des arômes et parfums pour la synthèse d'analogues de la Calone 1951[®], de chromanes, d'indanes et de tétralines fonctionnalisés.

Dans le cas des odeurs marines, les structures obtenues à l'aide du triflate de bismuth (III) ne possèdent pas une intensité olfactive intéressante mais ont permis de mieux comprendre les relations entre la structure et les odeurs notamment grâce aux intermédiaires synthétisés. Les squelettes de type chromane ont présenté une bonne activité olfactive malgré des améliorations à apporter en terme de puissance et de toxicité. Les structures indanes et tétralines obtenues par des cyclisations intramoléculaires permettent d'obtenir de nombreux dérivés aux propriétés intéressantes.

Un des défis majeurs de la chimie organique moderne est le développement de méthodologies catalytiques toujours plus performantes mais aussi régio-, diastéréo- et

énantiosélectives. L'association de superacides de Lewis en présence de ligands chiraux est une perspective pouvant apporter une valeur ajoutée aux méthodes développées.

De nombreux défis sont aussi à mener dans le domaine des arômes et parfums. D'un point de vue fondamental, la compréhension du système olfactif, l'association des structures à différents récepteurs et le développement de modèles toujours plus performants sont autant de voies qui sont encore peu et mal comprises. D'un point de vue industriel, la synthèse de composés possédant de nouvelles facettes et odeurs toujours plus intenses mais aussi le développement de méthodes de synthèse adaptées à l'industrie sont autant de perspectives pouvant être menées de front.

Partie expérimentale

A. Solvants et réactifs

1. Solvants

Les solvants utilisés sont purs à 99,5 %, ou sont de qualité "solvant pur pour synthèse". Pour les réactions nécessitant des conditions anhydres, les solvants ont été séchés et distillés selon les protocoles décrits dans la littérature.

- Dichlorométhane (CH_2Cl_2)
Le dichlorométhane est séché 24h sur chlorure de calcium (20 g.L^{-1}) avant d'être distillé en chauffant le mélange à pression atmosphérique (point d'ébullition : 40°C).
- Dichloroéthane ($\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$)
Le dichloroéthane est séché 24h sur chlorure de calcium (20 g.L^{-1}) avant d'être distillé en chauffant le mélange à pression atmosphérique (point d'ébullition : 84°C).
- Tétrahydrofurane (THF)
Le tétrahydrofurane est agité à température ambiante pendant 1h sur sodium métallique en présence de benzophénone avant d'être distillé en chauffant le mélange à pression atmosphérique (point d'ébullition : 66°C).
- *N,N*-Diméthylformamide (DMF)
Le *N,N*-diméthylformamide est séché 24h sur chlorure de calcium (20 g.L^{-1}) avant d'être distillé sous pression réduite (point d'ébullition : 155°C).
- Diméthylsulfoxyde (DMSO)
Le diméthylsulfoxyde est séché 24h sur chlorure de calcium (20 g.L^{-1}) avant d'être distillé sous pression réduite (point d'ébullition : 191°C).
- Nitrométhane (CH_3NO_2)
Le nitrométhane est séché 24h puis conservé sur chlorure de calcium (20 g.L^{-1}).

2. Réactifs

Les réactifs de départ commerciaux ont été utilisés sans purification supplémentaire sauf dans certains cas particulier comme la diisopropyle amine et la triéthyle amine qui nécessite une distillation préalable.

L'ensemble des produits synthétisés sont stockés dans un réfrigérateur à 4°C .

B. Appareils d'analyse

1. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H , ^{13}C et ^{19}F ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AC 200 pour les analyses à 200 MHz et sur un appareil BRUKER AVANCE 500 pour les analyses à 500 MHz, dans le chloroforme deutéré et à température ambiante.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés positivement vers les champs faibles en partie par million (ppm), par rapport à une référence : le tétraméthylsilane ($\delta=0$). Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Les multiplicités sont abrégées de la manière suivante : les singulets par s, les doublets par d, les triplets par t, les quadruplets par q, les quintuplets par quint et les massifs complexes par m.

2. Spectroscopie de masse (SM)

Les spectres de masse ont été obtenus par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (CPG/SM) au moyen d'un chromatographe HP 5890A (colonne HP1, polydiméthylsiloxane, 50 m. 0,20 mm i.d., épaisseur de film 0,33 μm) équipé d'un détecteur sélectif de masse Automass III multi (impacts électroniques à 70 eV).

3. Chromatographie en phase gazeuse

Les analyses de chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur des chromatographes Varian CP 3380 et Varian Star 3400, équipés de colonnes capillaires Chrompack (WCOT fused silica, 25 m \times 0,25 mm i.d. épaisseur de film 0,25 μm).

4. Spectrométrie de Masse Haute Résolution (HRMS)

Les analyses de spectrométrie de masse haute résolution ont été effectuées à l'institut Pasteur à Nice sur un spectromètre de masse LTQ-Orbitrap hybrid. Seuls les produits nouveaux ont fait l'objet de cette analyse.

Chapitre 1

Formation de composés polycycliques par activation d'oléfines et cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts

Protocoles expérimentaux :

Formation des composés de départ par substitution nucléophile

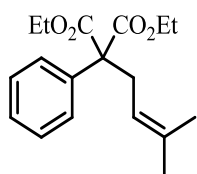
Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote et équipé d'un bulleur, est introduit le NaH (1,1 éq.) puis le THF anhydre. On ajoute lentement le dérivé malonique (1 éq.) afin d'observer le dégagement de dihydrogène. A la fin de celui-ci, on ajoute lentement le dérivé allylé (1,1 éq.) puis au bout de 2 heures, la solution est neutralisée par une solution de HCl (1M) puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont réduites, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

NB : La réaction de substitution nucléophile en présence de chlorure de métallyle nécessite soit de travailler dans le DMF soit l'ajout de NaI (0,5 éq.).

2-(3-méthylbut-2-ényl)-2-phénylmalonate d'éthyle **1a**

CAS 855657-82-8

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,37 – 7,20 (m, 5H), 4,99 (tsept, J = 7,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

170,4 (2C), 136,8; 135,1; 128,1 (2C); 127,8; 127,2 (2C); 118,3; 62,5; 61,3 (2C); 34,4; 25,7; 17,7; 13,8 (2C)

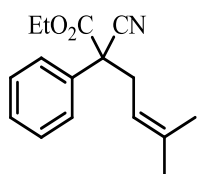
SM (m/z)

304,15 (2) [M⁺]; 236,15 (23); 191,10 (16); 190,1 (100); 162,10 (11); 157,20 (16); 143,15 (10); 115,15 (9); 77,10 (10); 69,10 (53); 41,05 (31)

2-cyano-5-méthyl-2-phénylhéx-4-énoate d'éthyle **1b**

CAS 1323928-41-1

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,50 – 7,23 (m, 5H), 5,05 (tsept, J = 7,4 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 4,13 (qd, J = 7,1 Hz, J = 3,4 Hz, 2H), 3,02 (dd, J = 7,4 Hz, J = 14,3 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 7,4 Hz, J = 14,3 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

167,3; 137,9; 134,4; 128,9 (2C), 128,6; 126,0 (2C), 118,3; 116,5; 62,9; 54,1; 36,9; 25,8; 18,0; 13,7

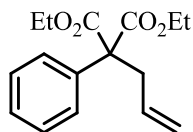
SM (m/z)

257 (2) [M⁺], 189 (35), 190 (5), 161 (25), 143 (5), 115 (8), 89 (5), 77 (4), 70 (7), 69 (100), 41 (37)

2-phényl-2-(prop-2-ényl)propanedioate de diéthyle **1f**

CAS 50790-26-6

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,37 – 7,18 (m, 5H), 5,79 – 5,58 (ddt, J = 17,1 Hz, J = 10,1 Hz, J = 7,1 Hz, 1H), 5,04 – 4,93 (m, 2H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

170,3 (2C); 136,8; 133,8; 128,1 (2C); 128,0 (2C), 127,5; 118,7; 62,7; 61,5 (2C); 40,3; 14,0 (2C)

SM (*m/z*)

276 (0.74) [M^+], 203 (22), 202 (42), 161 (26), 131 (32), 130 (22), 129 (100), 128 (32), 105 (25), 91 (32), 77 (20)

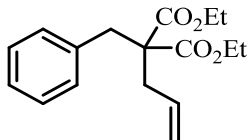
2-allyl-2-benzylmalonate de diéthyle 1g

CAS 82044-44-8

Liquide incolore

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,29 – 7,08 (m, 5H), 6,11 – 5,57 (m, 1H), 5,42 – 4,97 (m, 2H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,56 (d, $J = 7,3$ Hz), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H)



RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

170,1 (2C) ; 135,7 ; 132,3 ; 129,6 (2C) ; 127,8 (2C) ; 118,7 ; 60,7 (2C) ; 58,3 ; 37,6 ; 36,0 ; 13,5 (2C)

SM (*m/z*)

290 (0.43) [M^+], 249 (23), 203 (52), 153 (17), 143 (37), 135 (13), 128 (18), 91 (100), 65 (19), 44 (18), 41 (17)

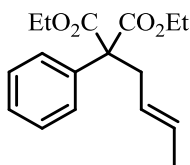
2-(but-2(E)-ényl)-2-phénylpropanedioate de diéthyle 1h

CAS 1323928-52-4

Liquide incolore

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,37 – 7,15 (m, 5H), 5,53 – 5,19 (m, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,93 (dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 2H), 1,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H)



RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

170,5 (2C) ; 137,0 ; 129,6 ; 128,2 (2C) ; 128,0 (2C) ; 127,5 ; 125,4 ; 63,0 ; 61,5 (2C) ; 39,2 ; 18,0 ; 14,1 (2C)

SM (*m/z*)

290 (9) [M^+], 216 (19), 190 (100), 162 (17), 161 (18), 143 (70), 129 (26), 128 (29), 105 (23), 77 (16), 55 (25)

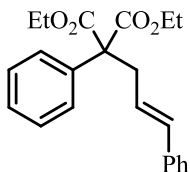
2-(3-phénylprop-2(E)-ényl)-2-phénylpropanedioate de diéthyle 1i

CAS 119558-87-1

Liquide incolore

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,47 – 7,18 (m, 10H), 6,40 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,16 (dt, $J = 15,8$ Hz, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,22 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H)



RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

170,2 (2C) ; 137,1 ; 136,9 ; 133,62 ; 128,3 (2C) ; 128,0 (2C) ; 128,0 (2C) ; 127,5 ; 127,2 ; 126,1 (2C) ; 124,6 ; 63,0 ; 61,5 (2C) ; 39,6 ; 13,9 (2C)

SM (*m/z*)

352 (4) [M^+], 278 (5), 261 (5), 205 (15), 204 (5), 203 (4), 118 (12), 117 (100), 115 (15), 91 (13), 77 (4)

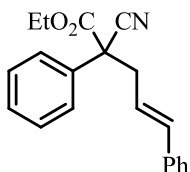
2-cyano-2,5-diphénylpent-4-énoate d'éthyle 1j

CAS 214982-17-9

Liquide incolore

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,68 – 7,27 (m, 10H), 6,65 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,19 (dt, $J = 15,7$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,30 (qd, $J = 7,1$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,29 (qd, $J = 7,1$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,35 (ddd, $J = 13,9$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H), 3,05 (ddd, $J = 13,9$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)



RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

167,0 ; 136,4 ; 135,9 ; 134,1 ; 129,1 (2C) ; 128,9 ; 128,4 (2C) ; 127,7 ; 126,4 (2C) ; 126,0 (2C), 121,7 ; 118,0 ; 63,2 ; 54,4 ; 41,6 ; 13,7

SM (*m/z*)

305 (0,39) [M^+], 118 (10), 117 (100), 115 (20), 91 (11), 89 (2), 77 (3), 65 (2) 51 (2), 44 (4)

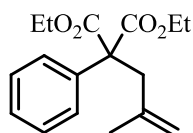
2-benzyl-2-(2-méthylprop-2-ényl)propanedioate de diéthyle 1k

CAS 612499-40-8

Liquide incolore

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,12 – 6,97 (m, 5H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,00 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H)



RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

171,1 (2C) ; 140,9 ; 136,4 ; 130,0 (2C) ; 128,0 (2C) ; 126,7 ; 114,9 ; 61,1 (2C), 58,3 ; 40,1 ; 38,7 ; 23,7 ; 13,8 (2C)

SM (*m/z*)

304 (2) [M^+], 231 (33), 213 (24), 203 (42), 185 (18), 167 (34), 158 (16), 157 (29), 129 (16), 91 (100), 65 (15)

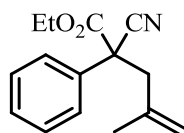
2-cyano-4-méthyl-2-phénylpent-4-énoate d'éthyle 1l

CAS 172472-67-2

Liquide incolore

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,27 – 7,25 (m, 5H), 4,87 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,14 (qd, $J = 7,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,11 (qd, $J = 7,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)



RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

167,3 ; 138,9 ; 134,5 ; 128,8 (2C) ; 128,6 ; 125,9 (2C) ; 118,0 ; 116,4 ; 63,0 ; 53,3 ; 45,19 ; 23,1 ; 13,6

SM (*m/z*)

243 (15) [M^+], 171 (16), 170 (34), 143 (29), 133 (15), 129 (23), 128 (18), 115 (16), 103 (15), 55 (100)

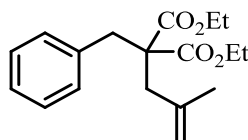
2-benzyl-2-(2-méthylallyl)malonate de diéthyle 1o

CAS 37119-66-7

Liquide incolore

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,12 – 6,97 (m, 5H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,00 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H)



RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

171,1 (2C) ; 140,9 ; 136,4 ; 130,0 (2C) ; 128,0 (2C) ; 126,7 ; 114,9 ; 61,1 (2C) ; 58,3 ; 40,1 ; 38,7 ; 23,7 ; 13,1 (2C)

SM (*m/z*)

304 (1,6) [M^+], 231 (33), 213 (24), 203 (42), 185 (18), 167 (34), 158 (16), 157 (29), 129 (16), 91 (100), 65 (15)

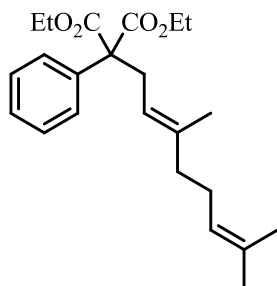
(3,7-diméthylocta-2(E),6-diényl)-2-phénylmalonate de diéthyle 1u

CAS 16725-60-3

Liquide incolore

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,49 – 7,29 (m, 5H), 5,15 – 5,04 (m, 2H), 4,24 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 3,07 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H)



RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

170,5 (2C) ; 138,7 ; 136,8 ; 131,2 ; 128,2 (2C) ; 127,8 (2C) ; 127,2 ; 124,0 ; 118,3 ; 62,6 ; 61,3 (2C) ; 39,8 ; 34,4 ; 26,4 ; 25,6 ; 17,6 ; 16,0 ; 13,9 (2C)

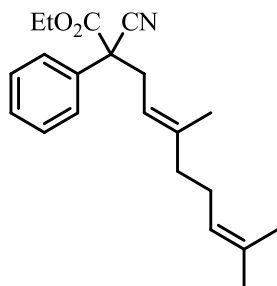
SM (*m/z*)

372 (0,35) [M^+], 236 (34), 229 (17), 191 (18), 190 (100), 183 (24), 155 (41), 137 (15), 81 (48), 69 (80), 41 (61)

2-cyano-5,9-diméthyl-2-phényldeca-4(E),8-diénoate d'éthyle **1v**

CAS 1310544-01-4

Liquide incolore



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,61 – 7,37 (m, 5H), 5,17 – 5,07 (m, 2H), 4,27 (dq, J = 7,1 Hz, J = 7,1 Hz, 1H), 4,25 (dq, J = 7,1 Hz, J = 7,1 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 7,5 Hz, J = 14,3 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 7,5 Hz, J = 14,3 Hz, 1H), 2,04 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25° C)

167,4 ; 141,5 ; 134,2 ; 131,4 ; 128,9 (2C) ; 128,60 ; 127,3 ; 126,1 (2C) ; 123,4 ; 116,4 ; 62,9 ; 54,2 ; 39,7 ; 36,9 ; 26,3 ; 25,6 ; 17,6 ; 16,4 ; 13,7

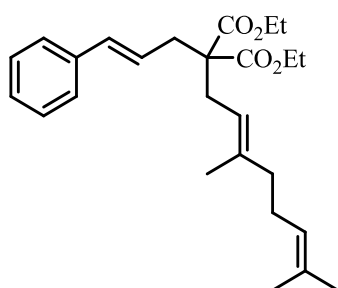
SM (m/z)

325 (0,45) [M⁺], 189 (15), 161 (10), 137 (32), 95 (8), 81 (37), 70 (5), 69 (100), 67 (7), 53 (4), 41 (41)

2-cinnamyl-2-(-3,7-diméthyl-octa-2(E),6-diényl)malonate de diéthyle **1w**

CAS 1310544-02-5

Liquide incolore



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,29 – 7,26 (m, 5H), 6,33 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 15,7 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 5,08 – 4,86 (m, 2H), 4,19 – 4,00 (m, 4H), 2,69 (bd, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (bd, J = 7,3 Hz, 2H), 2,01 – 1,90 (m, 4H), 1,63 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,20 – 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25° C)

171,2 (2C) ; 139,4 ; 137,3 ; 133,9 ; 131,8 ; 128,5 ; 127,3 ; 126,2 ; 124,4 ; 124,1 ; 118,3 ; 61,2 (2C) ; 57,9 ; 36,2 ; 32,2 ; 31,0 ; 26,6 ; 25,7 ; 23,4 ; 17,7 ; 14,2 (2C)

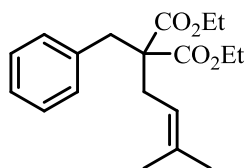
SM (m/z)

412 (1) [M⁺], 340 (1), 269 (1), 247 (4), 229 (7), 195 (8), 155 (9), 128 (11), 117 (49), 115 (41), 91 (46), 69 (75), 41 (100)

2-benzyl-2-(3-méthylbut-2-ényl)malonate de diéthyle **1s**

CAS 18622-45-2

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,14 – 6,94 (m, 5H), 5,03 (tsept, J = 7,1 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,40 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

171,1 (2C) ; 136,2 ; 135,3 ; 129,9 (2C) ; 128,1 (2C) ; 126,7 ; 117,8 ; 61,1 (2C) ; 58,8 ; 37,8 ; 30,4 ; 26,0 ; 18,0 ; 14,0 (2C)

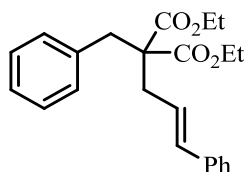
SM (m/z)

318 (0,02) [M⁺], 227 (68), 205 (16), 181 (78), 135 (100), 130 (16), 129 (16), 109 (62), 91 (89), 69 (40), 41 (44)

2-benzyl-2-cinnamylmalonate de diéthyle **1t**

CAS 297143-52-3

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,24 – 7,03 (m, 4H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

171,7 (2C) ; 145,8 ; 131,2 ; 130,0 ; 127,9 ; 126,8 ; 125,3 ; 106,4 ; 61,6 (2C) ; 59,8 ; 35,3 ; 33,8 ; 31,6 (2C), 27,3 ; 14,0 (2C)

SM (m/z)

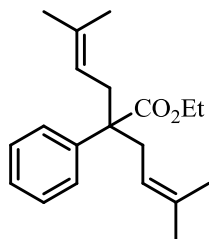
304 (0,01) [M⁺], 215 (26), 157 (27), 143 (100), 142 (34), 141 (31), 129 (27), 128 (63), 115 (45), 91 (41), 77 (23)

5-méthyl-2-(3-méthylbut-2-ényl)-2-phénylhex-4-énoate d'éthyle **1x**

NB : Protocole identique sauf utilisation de deux équivalents de NaH et de bromure de prényle en présence de phénylacétate d'éthyle.

CAS 847443-54-3

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,27 (m, 5H), 4,88 (m, J = 7,6 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (dd, J = 13,9 Hz, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 (dd, J = 15,1 Hz, J = 7,6 Hz, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,49 (s, 6H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

176,1 ; 143,0 ; 134,6 (2C) ; 128,4 (2C) ; 127,0 (2C) ; 126,8 ; 119,7 (2C) ; 61,0 ; 54,6 ; 33,7 (2C) ; 26,4 (2C) ; 18,2 (2C) ; 14,4

SM (m/z)

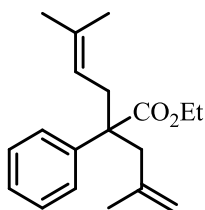
300 (1) [M⁺], 227 (31), 176 (25), 157 (100), 143 (30), 129 (20), 117 (24), 91 (28), 69 (70), 43 (24), 41 (93)

5-méthyl-2-(2-méthylallyl)-2-phénylhex-4-énoate d'éthyle **1y**

NB : Protocole identique sauf que le composé de départ est le 4-méthyl-2-phénylpent-4-énoate d'éthyle.

CAS –

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,27 – 7,10 (m, 5H), 4,87 (m, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,51 (bs, 1H), 4,10 – 3,95 (qd, J = 7,1 Hz, 2H), 2,84 – 2,60 (m, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

175,8 ; 142,7 ; 141,9 ; 134,2 ; 128,1 (2C) ; 126,6 (2C) ; 126,6 ; 119,2 ; 115,0 ; 53,5 ; 42,5 ; 32,7 ; 26,0 ; 24,0 ; 18,1 ; 13,9

SM (m/z)

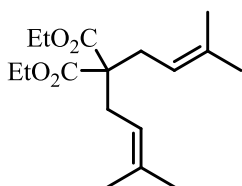
272 (0,1) [M⁺], 171 (53), 169 (36), 157 (32), 143 (57), 129 (43), 128 (40), 91 (36), 85 (28), 69 (100), 41 (90)

2,2-bis(3-méthylbut-2-ényl)malonate de diéthyle **1z**

NB : Protocole identique sauf utilisation de deux équivalents de NaH et de bromure de prényle en présence de malonate de diéthyle.

CAS 97037-74-6

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

4,95 (m, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 2,57 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 1,67 (s, 6H) ; 1,58 (s, 6H) ; 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

171,7 (2C) ; 135,3 (2C) ; 118,2 (2C) ; 61,2 (2C) ; 57,8 ; 30,9 (2C) ; 26,2 (2C) ; 18,1 (2C) ; 14,2 (2C)

SM (m/z)

296(1) [M⁺], 251(1), 227(10), 217(19), 173(44), 161(42), 136(25), 127(38), 105(36), 91(41), 79(46), 69(21)

Formation du composé de départ **1e** par substitution nucléophile

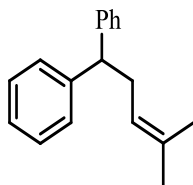
Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le THF puis la solution est placée à -78 °C. On ajoute le butyllithium (1,1 éq.) puis le diphenylméthane (1 éq.) au goutte à goutte à goutte. L'ensemble est agité pendant 30 minutes avant ajout lent du bromure de prényle (1,1 éq.). La réaction est agitée 1 h à -78 °C puis la solution est neutralisée par une solution saturée de NH₄Cl puis extrait 3 fois à l'éther. Les phases

organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2-méthyl-5,5-diphénylpent-2-ène **1e**

CAS 42842-42-2

Cristaux blanc



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,44 – 7,25 (m, 10H), 5,23 (td, J = 6,7 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 6,7 Hz, J = 6,7 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,69 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

144,9 (2C) ; 132,6 ; 128,3 (4C) ; 128,0 (4C) ; 126,0 (2C) ; 122,6 ; 51,5 ; 34,4 ; 25,7 ; 17,8

SM (m/z)

236 (39) [M⁺], 221 (39), 180 (57), 165 (18), 143 (98), 129 (15), 128 (31), 115 (18), 105 (26), 91 (100)

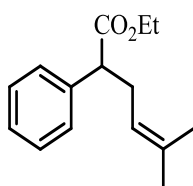
Formation des composés de départ par décarboxylation

Dans un monocol, équipé d'un réfrigérant et d'un bulleur, on introduit le dérivé malonique (1 éq.), le chlorure de lithium (2 éq.), l'eau (0,025 éq.) et le DMSO. L'ensemble est chauffé à 180 °C pendant 6 h. Le mélange réactionnel est neutralisé par une solution saturée de NH₄Cl, lavé 3 fois à l'eau afin d'éliminer le DMSO puis extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

5-méthyl-2-phénylhéx-4-énoate d'éthyle **1c**

CAS 22596-49-2

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,31 – 7,12 (m, 5H), 5,01 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (dd, J = 8,5 Hz, J = 7,0 Hz, 1H), 2,86 (ddd, J = 7,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 7,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

173,8 ; 139,1 ; 132,9 ; 129,4 (2C) ; 127,9 (2C), 127,1 ; 120,9 ; 60,6 ; 52,1 ; 32,4 ; 25,8 ; 17,8 ; 14,1

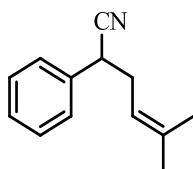
SM (m/z)

232 (5) [M⁺], 164 (100), 165 (11), 159 (11), 136 (42), 118 (28), 117 (15), 91 (28), 79 (10), 69 (90), 41 (48)

5-méthyl-2-phénylhéx-4-énitrile **1d**

CAS 38179-48-5

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,38 – 7,31 (m, 5H), 5,20 (tq, J = 7,1 Hz, J = 1,4 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 7,7 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 2,60 (ddd, J = 7,7 Hz, J = 7,2 Hz, J = 6,8 Hz, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,56 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

137,2 ; 136,1 ; 129,4 (2C), 128,9 ; 128,4 (2C), 121,2 ; 118,9 ; 38,3 ; 34,9 ; 26,3 ; 18,4

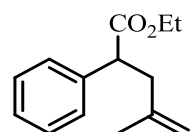
SM (m/z)

185 (4) [M⁺], 117 (45), 116 (7), 90 (5), 89 (9), 70 (6), 69 (100), 63 (4), 53 (5), 41 (67)

4-méthyl-2-phénylpent-4-énoate d'éthyle **1m**

CAS 14815-83-9

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,26 – 7,13 (m, 5H), 4,67 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,00 (qd, J = 7,1 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 3,98 (qd, J = 7,1 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 7,7 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 7,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 2,36 (ddd, J = 7,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

175,5 ; 142,6 ; 138,9 ; 128,5 (2C) ; 127,8 (2C) ; 127,1 ; 112,0 ; 60,7 ; 50,0 ; 41,3 ; 22,5 ; 14,0

SM (m/z)

218 (1) [M^+], 146 (11), 145 (100), 144 (32), 135 (12), 129 (17), 117 (18), 107 (17), 91 (32), 79 (15), 77 (12)

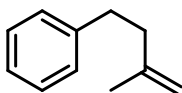
Formation des composés de départ par décyanation

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le THF puis le sodium (2,5 éq.) et NH_4Cl (2,5 éq.) puis le 5-méthyl-2-phénylhéx-4-énitrile (1 éq.). L'ensemble est agité à reflux pendant 12 h puis la solution est neutralisée par une solution saturée de NH_4Cl puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

(3-méthylbut-3-ényl)benzène 1r

CAS 6683-51-8

Liquide incolore



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,18 (m, 3H), 4,76 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 2,77 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,33 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1,79 (s, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

145,3 ; 142,1 ; 128,2 (2C) ; 128,1 (2C) ; 125,1 ; 110,0 ; 39,5 ; 34,1 ; 22,5

SM (m/z)

146 (21) [M^+], 104 (4), 92 (6), 91 (100), 65 (12), 51 (6), 41 (5), 39 (12), 29 (4), 27 (7)

Formation des composés de départ par réaction de Mitsunobu

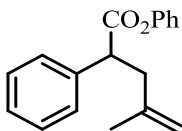
Dans un bicol type Schlenk est introduit un mélange NaOH (aq.)/ MeOH puis le 4-méthyl-2-phénylpent-4-énoate d'éthyle. L'ensemble est agité à reflux pendant 24 h puis la solution est neutralisée avec une solution de HCl (0,1 M) puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées sans purification supplémentaire.

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le DCC (1,1 éq.), la DMAP (0,05 éq.) dans le diméthylformamide. On introduit ensuite à 0°C, l'acide carboxylique synthétisé précédemment puis le phénol puis la solution est laissée agiter pendant 3 h à température ambiante puis 1 h à -78 °C. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH_4Cl puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Elles sont ensuite récupérées et concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

4-méthyl-2-phénylpent-4-énoate de phényle 1q

CAS -

Liquide incolore



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

7,40 – 6,88 (m, 10H), 4,77 (bs, 2H), 3,98 (dd, $J = 9,6$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 9,6$ Hz, $J = 14,7$ Hz, 1H), 2,45 (dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 14,7$ Hz, 1H), 1,74 (s, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

127,1 ; 150,8 ; 142,5 ; 138,3 ; 129,3 (2C) ; 128,8 (2C) ; 127,9 (2C) ; 127,5 ; 121,4 (2C) ; 112,4 ; 50,0 ; 41,4 ; 22,7

SM (m/z)

266 (2) [M^+], 173 (43), 145 (100), 144 (32) , 129 (43), 117 (40), 103 (18), 94 (23), 91 (40), 65 (18), 41 (22)

Réaction de cyclisation intramoléculaire

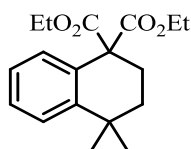
Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le triflate de bismuth (1–10 mol%), le nitrométhane ou le dichloroéthane et le dérivé allylique (1 éq.). L'ensemble est agité à reflux et la réaction suivie par CPG jusqu'à conversion totale du produit de départ. La solution est neutralisée par une solution saturée de

NH₄Cl puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

1,2,3,4-tétrahydro-4,4-diméthyl-1,1-dicarboxylate de diéthyle 2a

CAS 1323928-57-9

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,41 – 7,16 (m, 4H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 2,52 – 2,46 (m, 2H), 1,74 – 1,68 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

171,4 (2C) ; 145,5 ; 131,0 ; 129,8 ; 127,7 ; 126,5 ; 125,1 ; 61,4 (2C) ; 59,6 ; 35,1 ; 33,5 ; 31,3 (2C) ; 27,1 ; 13,8 (2C)

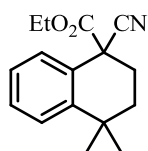
SM (m/z)

304 (7) [M⁺] 232 (11), 231 (20), 158 (14), 157 (100), 143 (32), 142 (16), 141 (11), 129 (13), 128 (24), 115 (13)

1-cyano-1,2,3,4-tétrahydro-4,4-diméthyl-1,1-carboxylate d'éthyle 2b

CAS 1323928-58-0

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,46 – 7,03 (m, 4H), 4,15 (dq, J = 7,1 Hz, J = 3,8 Hz, 2H), 2,72 – 2,21 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

172,3 ; 150,6 ; 133,5 ; 131,0 ; 125,7 (2C) ; 124,9 ; 119,3 ; 60,2 ; 44,5 ; 34,1 ; 32,1 ; 31,9 ; 28,7 ; 26,4 ; 14,3

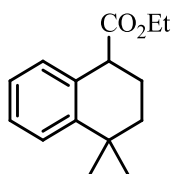
SM (m/z)

257 (4) [M⁺], 185 (78), 184 (41), 170 (33), 157 (100), 143 (47), 142 (31), 129 (40), 128 (28), 115 (29), 44 (28)

1,2,3,4-tétrahydro-4,4-diméthyl-1,1-carboxylate d'éthyle 2c

CAS 78103-87-4

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,34 – 6,92 (m, 4H), 4,0 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,23 – 1,42 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

173,6 ; 144,6 ; 131,1 ; 127,9 ; 125,9 ; 125,5 ; 124,2 ; 59,4 ; 44,6 ; 34,9 ; 32,3 ; 30,5 ; 30,3 ; 21,8 ; 13,0

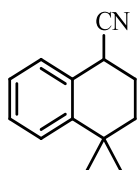
SM (m/z)

232 (19) [M⁺], 217 (29), 159 (80), 144 (17), 143 (100), 129 (27), 128 (33), 117 (72), 115 (18), 41 (6)

1,2,3,4-tétrahydro-4,4-diméthyl-1,1-carbonitrile 2d

CAS 78103-84-1

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,42 – 7,05 (m, 4H), 3,93 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,12 – 1,49 (m, 5H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

145,2 ; 136,6 ; 128,8 ; 128,5 ; 127,3 ; 126,4 ; 118,5 ; 43,5 ; 36,4 ; 31,9 ; 31,6 ; 31,4 ; 23,6

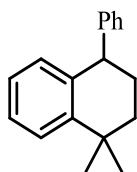
SM (m/z)

185 (16) [M⁺], 170 (37), 144 (13), 143 (100), 129 (9), 128 (27), 127 (8), 115 (20), 63 (8), 44 (32)

1,2,3,4-tétrahydro-1,1-diméthyl-4-phénylnaphtalène 2e

CAS 13556-56-4

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,47 – 6,49 (m, 9H), 4,24 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,51 – 1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

145,2 ; 142,1 ; 133,7 ; 128,2 ; 128,0 ; 127,9 (2C) ; 127,8 ; 127,7 (2C) ; 126,1 ; 122,8 ; 45,2 ; 41,0 ; 36,3 ; 34,1 ; 31,2 ; 25,0

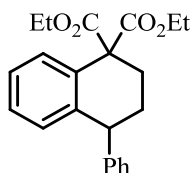
SM (m/z)

236 (39) [M⁺], 221 (39), 180 (57), 165 (18), 143 (98), 129 (14), 128 (30), 115 (18), 105 (26), 91 (100)

1,2,3,4-tétrahydro-4-phénylnaphtalène-1,1-dicarboxylate de diéthyle 2i

CAS 1323928-63-7

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,42 – 6,81 (m, 9H), 4,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (m, 1H), 2,53 – 2,12 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

171,9 (2C) ; 146,8 ; 139,6 ; 133,9 ; 133,0 (2C) ; 130,7 (2C) ; 130,2 ; 129,0 ; 128,5 ; 127,9 ; 126,4 ; 61,9 ; 59,4 (2C) ; 39,9 ; 29,7 ; 28,6 ; 14,2 (2C)

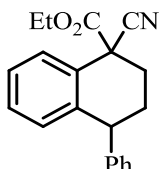
SM (m/z)

352 (1) [M⁺], 277 (4), 260 (4), 204 (13), 203 (4), 202 (4), 118 (12), 117 (100), 115 (17), 91 (15), 77 (4)

1-cyano-1,2,3,4-tétrahydro-4-phénylnaphtalène-1-carboxylate d'éthyle 2j

CAS 1323928-64-8

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,54 – 6,85 (m, 9H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,63 – 1,95 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

Isomère majoritaire (65 %) : 168,8 ; 145,3 ; 138,8 ; 130,6 ; 129,1 ; 128,9 (2C) ; 128,4 ; 128,2 (2C) ; 128,0 ; 127,0 ; 126,0 ; 119,5 ; 63,2 ; 47,9 ; 44,2 ; 30,7 ; 28,5 ; 14,5
Isomère minoritaire (35 %) : 168,8 ; 145,0 ; 138,7 ; 130,3 ; 129,1 ; 128,9 (2C) ; 128,3 ; 128,1 (2C) ; 127,3 ; 127,0 ; 126,0 ; 119,5 ; 63,1 ; 47,8 ; 43,9 ; 30,1 ; 28,1 ; 13,9

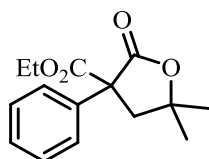
SM (m/z)

Isomère majoritaire (65 %) : 305 (0.39) [M⁺], 118 (10), 117 (100), 115 (20), 91 (10), 89 (2), 77 (3), 65 (2) 51 (2), 44 (3)
Isomère minoritaire (35 %) : 305 (0.34) [M⁺], 118 (9), 117 (100), 115 (19), 91 (10), 89 (2), 77 (3), 65 (2) 51 (2), 44 (3)

5,5-diméthyl-2-oxo-3-phényltétrahydrofurane-3-carboxylate d'éthyle 3k

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,45 – 7,19 (m, 5H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

172,0 ; 170,0 ; 137,3 ; 128,7 (2C) ; 127,4 ; 126,8 (2C), 82,0 ; 62,7 ; 46,7 ; 28,9 ; 28,3 ; 13,8

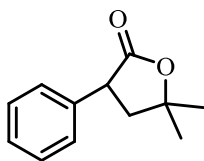
SM (m/z)

262 (0.10) [M⁺], 218 (53), 172 (41), 145 (27), 143 (47), 131 (32), 129 (62), 103 (100), 77 (37), 59 (28), 43 (44)

5,5-diméthyl-3-phényldihydrofurane-2(3H)-one **3m**

CAS 20215-56-9

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,46 – 7,22 (m, 5H), 3,97 (dd, J = 11,9 Hz, J = 9,2 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 11,9 Hz, J = 9,2 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 11,9 Hz, J = 9,2 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,43 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

175,2 ; 132,9 ; 128,9 (2C), 128,0 (2C), 127,5 ; 85,3 ; 47,0 ; 37,3 ; 28,7 ; 26,8

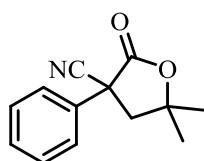
SM (m/z)

190 (1) [M⁺], 147 (17), 146 (33), 132 (11), 131 (100), 104. (12), 91 (35), 78 (11), 77 (18), 44 (15), 43 (47)

5,5-diméthyl-2-oxo-3-phényltétrahydrofurane-3-carbonitrile **3l**

CAS –

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,54 – 7,28 (m, 5H), 3,11 (d, ²J = 14 Hz, 1H), 2,73 (d, ²J = 14 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

167,8 ; 139,1 ; 129,1 (2C) ; 126,14 (2C), 118,3 ; 116,6 ; 63,3 ; 53,5 ; 45,4 ; 23,3 ; 13,8

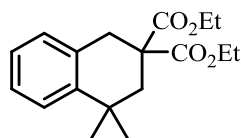
SM (m/z)

215 (0,14) [M⁺], 171 (46), 170 (100), 154 (19), 143 (86), 129 (29), 128 (56), 127 (20), 115 (25), 77 (15), 43 (17)

4,4-diméthyl-3,4-dihydronaphthalène-2,2(1H)-dicarboxylate de diéthyle **2o**

CAS 38280-03-3

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,24 – 7,03 (m, 4H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

171,7 (2C) ; 145,8 ; 131,2 ; 130,0 ; 127,9 ; 126,8 ; 125,3 ; 106,4 ; 61,6 (2C) ; 59,8 ; 35,3 ; 33,8 ; 31,6 (2C) ; 27,3 ; 14,0 (2C)

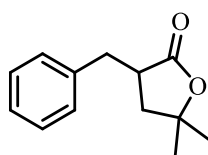
SM (m/z)

304 (0,01) [M⁺], 215 (26), 157 (27), 143 (100), 142 (34), 141 (31), 129 (27), 128 (63), 115 (45), 91 (41), 77 (23)

3-benzyl-5,5-diméthyldihydrofuran-2(3H)-one **3o**

CAS 51849-73-1

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,35 – 7,16 (m, 5H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,83 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

173,2 ; 170,9 ; 145,8 ; 137,4 (2C) ; 132,5 (2C) ; 131,7 ; 80,9 ; 66,4 ; 64,6 ; 40,5 ; 38,2 ; 27,8 (2C) ; 16,1

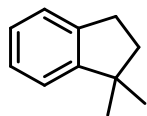
SM (m/z)

276 (0,05) [M⁺], 158 (28), 157 (100), 143 (40), 142 (22), 141 (18), 129 (19), 128 (41), 115 (27), 91 (18), 77 (15)

1,1-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indène 2r

CAS 4912-92-9

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,15 (m, 4H), 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

152,1 ; 142,3 ; 126,4 ; 126,2 ; 123,1 ; 121,8 ; 43,6 ; 41,3 ; 29,9 ; 28,0 (2C)

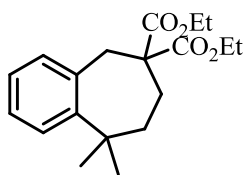
SM (m/z)

146 (14) [M⁺], 132 (12), 131 (100), 129 (8), 128 (6), 116 (8), 115 (14), 91 (27), 77 (6), 51 (6)

9,9-diméthyl-8,9-dihydro-5H-benzo[7]annulène-6,6(7H)-dicarboxylate de diéthyle 2s

CAS 1323928-71-7

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,53 – 7,21 (4H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 1,69 – 1,62 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

173,9 ; 172,9 ; 145,1 ; 132,2 ; 130,1 ; 127,0 ; 125,8 ; 125,6 ; 61,2 (2C) ; 58,1 ; 54,9 ; 36,1 ; 33,4 ; 30,8 (2C) ; 25,5 ; 13,8 (2C)

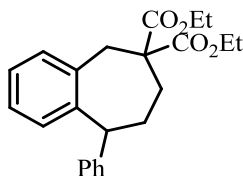
SM (m/z)

318 (0,02) [M⁺], 227 (68), 205 (15), 181 (78), 135 (100), 130 (16), 129 (16), 109 (62), 91 (89), 69 (40), 41 (44)

9-phényl-8,9-dihydro-5H-benzo[7]annulène-6,6(7H)-dicarboxylate de diéthyle 2t

CAS 1323928-73-9

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,54 – 6,87 (m, 9H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 4,01 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,45 – 2,03 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

171,4 (2C) ; 146,4 ; 139,7 ; 133,2 ; 133,0 (2C) ; 130,4 (2C) ; 130,0 ; 129,0 ; 128,4 ; 127,9 ; 126,4 ; 61,9 ; 59,4 (2C) ; 48,2 ; 40,0 ; 29,7 ; 28,4 ; 14,3 (2C)

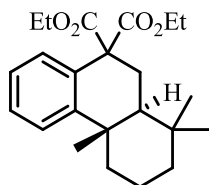
SM (m/z)

366 (0,23) [M⁺], 275 (54), 230 (14), 229 (94), 183 (32), 129 (18), 128 (12), 117 (77), 116 (15), 115 (100), 91 (81)

1,1,4a-triméthyl-2,3,4,4a,10,10a-hexahydrophénanthrène-9,9(1H)-dicarboxylate de diéthyle 2u

CAS 1310544-08-1

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,45 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 4H), 2,64 (dd, J = 13,7 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 2,32 (t, J = 13,3 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,76 (qt, J = 13,7 Hz, J = 3,4 Hz, 1H), 1,65 – 1,59 (m, 1H), 1,0 (bd, J = 13,3 Hz, 1H), 1,44 (dd, J = 12,8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 1,37 (td, J = 13,0 Hz, J = 3,4 Hz, 1H), 1,28 (m, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

172,4 ; 171,7 ; 150,6 ; 130,8 ; 130,1 ; 128,2 ; 125,2 ; 124,8 ; 61,8 ; 61,7 ; 60,6 ; 47,0 ; 41,5 ; 38,6 ; 38,2 ; 33,5 ; 32,9 ; 27,7 ; 25,0 ; 21,6 ; 19,3 ; 14,2 ; 14,1

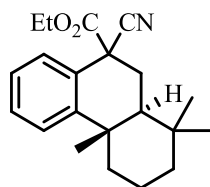
SM (m/z)

372 (26) [M⁺], 357 (37), 299 (25), 283 (73), 237 (20), 225 (74), 169 (100), 155 (68), 141 (91), 129 (67), 115 (32), 69 (49)

9-cyano-1,1,4a-triméthyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrène-9-carboxylate d'éthyle **2v**

CAS 1310544-10-5

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,49 (dbd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 2H), 2,63 (dd, J = 13,9 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 13,5 Hz, J = 13,1 Hz, 1H), 2,31 (bd, J = 13,0 Hz, 1H), 1,70 (dd, J = 12,9 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 1,81 – 1,61 (m, 2H), 1,52 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,41 (td, J = 13,1 Hz, J = 3,7 Hz, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,28 – 1,18 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

Isomère majoritaire (65 %) : 168,9 ; 150,1 ; 129,7 ; 129,4 ; 127,8 ; 126,5 ; 125,3 ; 121,3 ; 63,2 ; 47,8 ; 45,9 ; 41,4 ; 38,2 ; 37,8 ; 33,3 ; 32,7 ; 29,8 ; 24,9 ; 21,6 ; 19,1 ; 14,2

Isomère minoritaire (35 %) : 168,9 ; 150,1 ; 130,0 ; 129,3 ; 128,8 ; 126,4 ; 125,3 ; 121,3 ; 63,1 ; 47,7 ; 45,8 ; 41,3 ; 38,1 ; 37,9 ; 33,2 ; 32,7 ; 29,7

SM (m/z)

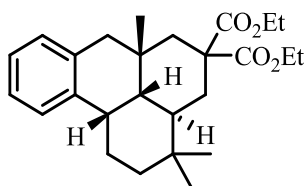
Isomère majoritaire (65 %) : 325 (3) [M⁺], 310 (5), 281 (16), 253 (100), 228 (12), 168 (31), 156 (49), 141 (28), 129 (27), 83 (23), 69 (90)

Isomère minoritaire (35 %) : 325 (3) [M⁺], 310 (6), 281 (15), 253 (100), 228 (13), 168 (32), 156 (47), 141 (24), 129 (27), 83 (22), 69 (93)

3,3,6a-triméthyl-2,3,3a,4,6,6a,7,11b-octahydro-1H-benzo[de]anthracène-5,5(3a1H)-dicarboxylate de diéthyle **3w**

CAS 1310544-11-6

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,34 (bd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (bt, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (bt, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (bd, J = 7,3 Hz, 1H), 4,26 – 4,06 (m, 4H), 3,11 (bs, 1H), 2,76 (bd, J = 16,7 Hz, 1H), 2,50 (dt, J = 12,8 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 2H), 2,16 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), 1,40 – 1,29 (td, J = 11,9 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,21 – 1,10 (m, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,87 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

172,9 ; 172,7 ; 136,6 ; 136,1 ; 129,7 ; 126,0 ; 125,5 ; 61,7 ; 61,3 ; 53,7 ; 44,5 ; 42,9 ; 38,7 ; 36,8 ; 36,8 ; 33,8 ; 33,4 ; 32,8 ; 30,2 ; 28,2 ; 24,4 ; 20,3 ; 14,1

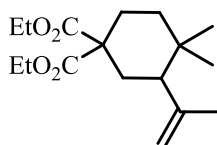
SM (m/z)

397 (1) [M-15]⁺, 366 (30), 338 (8), 224 (100), 195 (7), 168 (11), 155 (24), 141 (13), 115 (49), 91 (12), 69 (13)

4,4-diméthyl-3-(prop-1-èn-2-yl)cyclohexane-1,1-dicarboxylate de diéthyle **4z**

CAS 919356-29-9

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

4,86 (bs, 1H), 4,62 (bs, 1H), 4,35 – 4,09 (m, 4H), 2,30 – 2,03 (m, 2H), 1,99 – 1,82 (m, 3H), 1,72 (s, 3H) ; 1,38 – 1,31 (m, 2H), 1,28 – 1,18 (m, 6H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

172,6 ; 171,3 ; 146,6 ; 113,1 ; 61,4 ; 61,1 ; 55,7 ; 49,8 ; 39,0 ; 33,2 ; 32,6 ; 31,1 ; 27,2 ; 24,2 ; 20,2 ; 14,2 ; 14,2

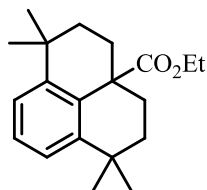
SM (m/z)

296 (7) [M⁺], 251 (8), 222 (100), 207 (18), 173 (33), 149 (24), 136 (50), 127 (28), 107 (33), 93 (44), 69 (37)

1,1,6,6-tétraméthyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-phénalène-3a-carboxylate d'éthyle 2x

CAS 919356-41-5

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,23 (m, 3H), 4,11 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,16 (dt, J = 12,7 Hz, J=3,2 Hz, 2H), 1,68 (dt, J=12,7 Hz, J=3,2 Hz, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (s, 6H), 1,16 (t, J=7,1 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

177,1 ; 144,8 (2C) ; 133,1 ; 126,8 ; 124,7 (2C) ; 60,6 ; 49,5 ; 36,4 (2C) ; 35,0 (2C) ; 33,7 (2C) ; 32,7 (2C), 32,3 (2C), 14,4

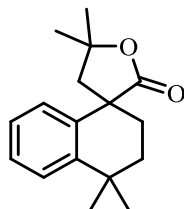
SM (m/z)

228 (18) [M⁺], 227 (100), 171 (13), 157 (13), 155 (17), 143 (10), 141 (10), 129 (9), 69 (8), 41 (9)

4',4',5,5-tétraméthyl-3',4,4',5-tétrahydro-2H,2'H-spiro[furan-3,1'-naphthalène]-2-one 2y

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 6,95 – 6,90 (m, 1H), 2,42 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,94 – 1,60 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,24 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

178,4 ; 150,8 ; 138,2 ; 127,9 ; 127,5 ; 126,8 ; 126,8 ; 81,6 ; 51,9 ; 34,9 ; 33,6 ; 32,3 ; 31,8 ; 31,7 ; 31,4 ; 30,9 ; 30,4

SM (m/z)

258 (2) [M⁺], 158 (77), 157 (14), 144 (12), 141 (12), 140 (100), 129 (17), 128 (25), 115 (12), 43 (28), 41 (13)

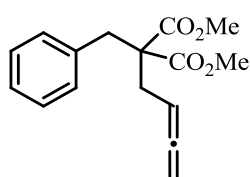
Chapitre 2

Formation de composés polycycliques par activation d'allènes et cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts

Formation des composés de départ par substitution nucléophile

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote et équipé d'un bulleur, on introduit le NaH (1,1 éq.) puis le THF anhydre. On ajoute lentement le dérivé malonique (1 éq.) afin d'observer le dégagement de dihydrogène. A la fin de celui-ci, on ajoute lentement le dérivé allénique (1,1 éq.) puis au bout de 2 heures, la solution est neutralisée par une solution de HCl (1M) puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. On introduit alors la partie benzylique par le même procédé.

2-benzyl-2-(buta-2,3-diényl)malonate de diméthyle 1a



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,23 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 5,03 (quint, J = 8,0 Hz, 1H), 4,70 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,28 (s, 2H), 2,52 (dt, J = 8,0 Hz, J = 4,0 Hz, 2H)

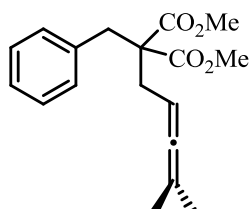
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

210,2 ; 171,0 ; 135,8 ; 130,0 (2C) ; 128,3 (2C) ; 127,0 ; 84,4 ; 75,0 ; 59,1 ; 52,4 ; 37,9 ; 31,1

SM (m/z)

274 (1) [M⁺], 214 (13), 155 (70), 130 (17), 115 (17), 91 (100), 77 (13), 65 (23), 59 (15), 43 (8)

2-benzyl-2-(4-méthylpenta-2,3-diényl)malonate de diméthyle 1b



CAS 1376520-54-5

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,19 – 7,07 (m, 2H), 5,03 – 4,79 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,32 (s, 2H), 2,52 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,73 (s, 3H)

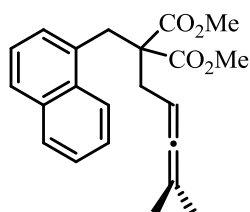
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

203,9 ; 171,1 (2C) ; 136,1 ; 129,9 (2C) ; 128,2 (2C) ; 126,9 ; 95,5 ; 83,0 ; 59,1 ; 52,3 (2C) ; 37,6 ; 31,7 ; 20,5 (2C)

SM (m/z)

302 (1) [M⁺], 115 (16), 91 (93), 82 (100), 79 (24), 77 (19), 67 (36), 65 (31), 59 (19), 53 (18), 41 (47)

2-(4-méthylpenta-2,3-diényl)-2-(naphthalén-2-ylméthyl)malonate de diméthyle 1r



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,84 – 7,69 (m, 3H), 7,59 (bs, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 8,4, J = 1,7 Hz, 1H), 4,99 – 4,84 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 2,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,75 (s, 3H)

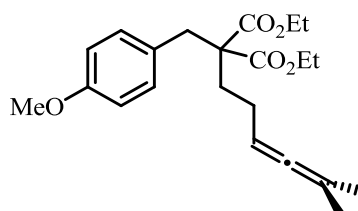
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

204,0 ; 171,2 (2C) ; 133,7 ; 133,3 ; 132,4 ; 128,9 ; 128,0 ; 127,8 ; 127,6 (2C) ; 126,0 ; 125,7 ; 95,6 ; 83,1 ; 59,3 ; 52,4 (2C) ; 37,7 ; 31,8 ; 20,6

SM (m/z)

352 (11) [M⁺], 270 (15), 210 (35), 141 (100), 115 (37), 82 (22), 67 (22), 59 (22), 41 (50)

2-benzyl-2-(5-méthylhexa-3,4-diényl)malonate de diéthyle **1d**



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H) ; 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H) ; 4,91 (m, 1H) ; 3,77 (s, 3H) ; 3,71 (s, 6H) ; 3,19 (s, 2H) ; 1,81 (m, 4H) ; 1,68 (s, 3H) ; 1,66 (s, 3H)

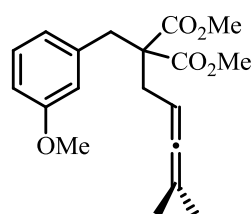
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

201,1 ; 171,8 ; 158,7 ; 131,0 (2C) ; 128,0 ; 113,8 (2C) ; 96,1 ; 88,0 ; 58,9 ; 55,3 ; 52,4 ; 37,7 ; 31,6 ; 24,4 ; 20,8

SM (m/z)

320 (12) [M⁺], 270 (36), 218 (46), 165 (59), 152 (82), 141 (96), 115 (99), 91 (32), 79 (54), 59 (73), 41 (100)

2-(3-méthoxybenzyl)-2-(4-méthylpenta-2,3-diényl)malonate de diméthyle **1e**



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H) ; 6,72 (m, 3H) ; 4,87 (m, 1H) ; 3,76 (s, 3H) ; 3,71 (s, 6H) ; 3,26 (s, 2H) ; 2,50 (d, J = 7,4 Hz, 2H) ; 1,70 (s, 3H) ; 1,69 (s, 3H)

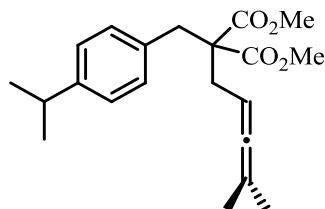
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

203,9 ; 171,1 ; 159,4 ; 137,6 ; 129,2 ; 122,3 ; 115,8 ; 112,2 ; 95,4 ; 83,0 ; 59,1 ; 55,0 ; 52,3 ; 37,5 ; 31,7 ; 20,6

SM (m/z)

332 (10) [M⁺], 213 (31), 188 (22), 172 (18), 160 (23), 121 (37), 91 (100), 65 (40), 55 (35), 41 (72)

2-(4-isopropylbenzyl)-2-(4-méthylpenta-2,3-diényl)malonate de diméthyle **1f**



CAS 1376520-57-8

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,11 – 4,65 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,25 (s, 2H), 2,85 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 2,9 Hz, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H)

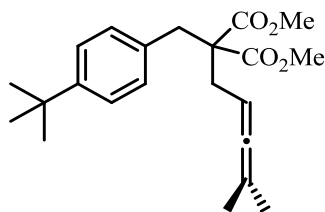
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

203,8 ; 171,1 ; 147,3 ; 133,2 ; 129,8 ; 126,2 ; 95,4 ; 83,0 ; 59,1 ; 52,2 ; 37,1 ; 33,6 ; 31,7 ; 23,9 ; 20,5

SM (m/z)

344 (1) [M⁺], 284 (4), 247 (5), 212 (3), 157 (13), 133 (29), 105 (19), 82 (100), 67 (23), 53 (9), 41 (33)

2-(4-ter-butylbenzyl)-2-(4-méthylpenta-2,3-diényl)malonate de diméthyle **1g**



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,25 (s, 2H), 2,48 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,28 (s, 6H)

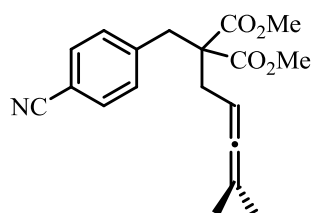
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

201,9 ; 171,2 ; 157,3 ; 149,7 ; 129,6 (2C) ; 125,2 (2C) ; 95,5 ; 83,1 ; 59,1 ; 52,3 ; 37,0 ; 34,4 ; 31,8 ; 31,3 ; 20,5

SM (m/z)

358 (2) [M⁺], 261 (35), 157 (9), 147 (38), 117 (29), 82(100), 67 (24), 57 (10), 41 (24)

2-(4-cyanobenzyl)-2-(4-méthylpenta-2,3-diényl)malonate de diméthyle **1i**



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,32 (s, 2H), 2,47 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,70 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

203,9 ; 170,6 ; 142,0 ; 132,0 (2C) ; 130,7 (2C) ; 118,7 ; 111,0 ; 96,0 ; 82,7 ; 58,9 ; 52,5 ; 37,7 ; 32,1 ; 20,5

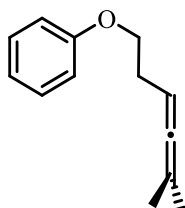
SM (m/z)

272 (1) [M⁺], 257 (1), 250 (27), 219 (3), 190 (17), 121 (100), 105 (4), 77 (22), 67 (9), 59 (11), 41 (19)

Formation des composés de départ par réaction de Mitsunobu

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote et équipé d'un bulleur, on introduit la triphénylphosphine (1,5 éq.) ainsi que le dérivé phénolique (1 éq.) dans le THF. On ajoute lentement pendant une heure la diisopropylazodicarboxylate à 0 °C. On laisse l'ensemble sous agitation pendant 12 heures à température ambiante. La solution est neutralisée par une solution de HCl (1M) puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

(5-méthylhexa-3,4-diényloxy)benzène **1j**



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,34 – 7,22 (m, 2H), 6,98 – 6,86 (m, 3H), 5,14 – 4,94 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,66 (s, 3H)

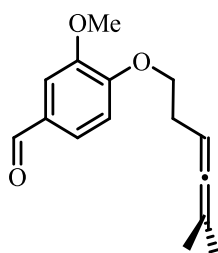
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

202,5 ; 159,0 ; 129,4 (2C) ; 120,5 (2C) ; 114,5 ; 95,7 ; 84,7 ; 67,3 ; 29,2 ; 20,6

SM (m/z)

188 (0,05) [M⁺], 92 (10), 91 (100), 82 (73), 79 (8), 77 (13), 67 (47), 65 (33), 53 (11), 51 (17), 41 (41)

3-méthoxy-4-(5-méthylhexa-3,4-diényloxy)benzaldéhyde **1k**



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

9,83 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 9,8 Hz, J = 1,7 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 – 4,90 (m, J = 6,0 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,50 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

202,6 ; 190,9 ; 154,0 ; 149,8 ; 129,9 ; 126,7 ; 111,3 ; 109,2 ; 96,1 ; 84,2 ; 68,3 ; 55,9 ; 28,8 ; 20,5

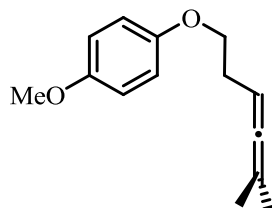
SM (m/z)

246 (4) [M⁺], 95 (43), 93 (15), 79 (29), 77 (25), 67 (100), 65 (19), 55 (44), 53 (26), 51 (19), 41 (59)

1-méthoxy-4-(5-méthylhexa-3,4-diényloxy)benzène 1l

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,83 (s, 4H), 5,17 – 4,88 (m, 1H), 3,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,40 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,66 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

202,5 ; 153,7 ; 153,1 ; 115,5 ; 114,6 ; 95,4 ; 84,8 ; 68,2 ; 55,7 ; 29,3 ; 20,6 (2C)

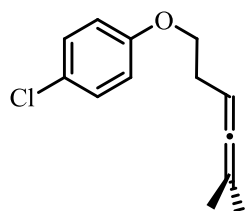
SM (m/z)

218 (14) [M⁺], 124 (100), 109 (35), 95 (31), 79 (26), 77 (32), 67 (96), 65 (22), 55 (48), 53 (35), 41 (83)

1-chloro-4-(5-méthylhexa-3,4-diényloxy)benzène 1m

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,33 – 7,13 (m, 2H), 6,91 – 6,73 (m, 2H), 5,13 – 4,89 (m, 1H), 3,97 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,41 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,66 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

202,5 ; 157,6 ; 129,2 (2C) ; 125,3 (2C) ; 115,8 ; 95,9 ; 84,6 ; 67,7 ; 29,1 ; 20,6 (2C)

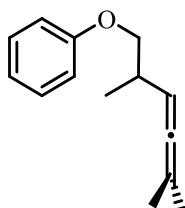
SM (m/z)

222 (5) [M⁺], 95 (39), 93 (14), 79 (31), 77 (21), 67 (100), 65 (17), 55 (46), 53 (27), 51 (15), 41 (64)

(2,5-diméthylhexa-3,4-diényloxy)benzène 1o

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,38 – 7,14 (m, 2H), 7,00 – 6,79 (m, 3H), 5,15 – 4,87 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 9,0 Hz, J = 6,3 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,9 Hz, J = 7,1 Hz, 1H), 2,76 – 2,42 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 6H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

201,3 ; 159,1 ; 129,4 ; 120,5 ; 114,5 ; 96,7 ; 91,2 ; 72,7 ; 33,6 ; 20,7 (2C) ; 17,1

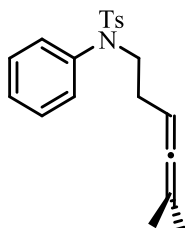
SM (m/z)

202 (1) [M⁺], 93 (25), 81 (23), 79 (21), 77 (45), 67 (100), 65 (34), 55 (38), 51 (25), 43 (28), 41 (66)

4-méthyl-N-(5-méthylhexa-3,4-diényl)-N-phénylsulfonamide 1n

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 – 7,09 (m, 5H), 7,03 – 6,89 (m, 2H), 4,91 – 4,64 (m, J = 5,9 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,99 (dt, J = 7,8 Hz, J = 6,8 Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,56 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

202,3 ; 143,2 ; 139,0 ; 135,3 ; 129,3 ; 128,9 ; 127,8 ; 127,6 ; 95,6 ; 85,0 ; 50,3 ; 28,3 ; 21,5 ; 20,5

SM (m/z)

341 (0,14) [M⁺], 186 (45), 155 (39), 106 (18), 104 (28), 91(100), 79 (18), 77 (42), 65 (30), 53 (19), 41 (37)

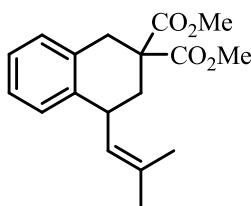
Réaction de cyclisation intramoléculaire

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le triflate de bismuth (1–10 mol%), le nitrométhane ou le dichloroéthane et le dérivé allénique (1 éq.). L'ensemble est agité dans les conditions décrites et la réaction suivie par CPG jusqu'à conversion totale du produit de départ. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH_4Cl puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

4-(2-méthylprop-1-ényl)-3,4-dihydronaphthalène-2,2(1H)-dicarboxylate de diméthyle **2b**

CAS 1376520-88-5

Liquide incolore



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

7,25 – 7,02 (m, 4H), 5,13 (bd, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,45 (dd, $J = 16,4$, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,18 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 2,53 (ddd, $J = 13,5$ Hz, $J = 5,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 1,89 (dd, $J = 13,4$, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,79 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,75 (s, $J = 1,1$ Hz, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

172,2 ; 171,3 ; 138,0 ; 133,2 ; 133,1 ; 128,6 ; 128,1 ; 127,7 ; 126,2 ; 126,1 ; 53,6, 52,8, 52,6, 35,2, 35,1, 34,9, 25,7, 17,8

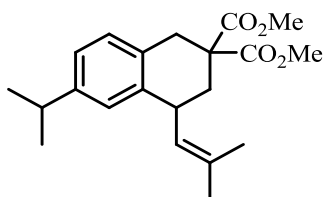
SM (m/z)

302 (5) [M^+], 242 (32), 183 (80), 155 (38), 141 (100), 129 (32), 128 (84), 115 (41), 59 (98), 55 (48), 41 (46)

6-isopropyl-4-(2-méthylprop-1-ényl)-3,4-dihydronaphthalène-2,2(1H)-dicarboxylate de diméthyle **2f**

CAS 1376520-91-0

Liquide incolore



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

7,12 – 6,83 (m, 3H), 5,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,70 – 3,38 (m, 1H), 3,42 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,14 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,81 (sept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,50 (ddd, $J = 13,3$ Hz, $J = 5,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,93 – 1,76 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

172,3 ; 171,4 ; 146,7 ; 137,7 ; 133,1 ; 130,4 ; 128,5 ; 127,9 ; 126,1 ; 124,1 ; 53,7 ; 52,7 ; 52,6 ; 35,3 ; 35,2 ; 34,6 ; 33,7 ; 25,7 ; 24,1 ; 23,9 ; 17,9

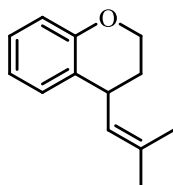
SM (m/z)

344 (4) [M^+], 183 (42), 181 (26), 155 (39), 143 (24), 141 (50), 128 (31), 59 (89), 55 (37), 43 (100), 41 (66)

4-(2-méthylprop-1-ényl)chromane **2j**

CAS 92643-28-2

Liquide incolore



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

7,16 – 6,99 (m, 2H), 6,90 – 6,77 (m, 2H), 5,19 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,31 (ddd, $J = 10,9$ Hz, $J = 5,2$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,17 (ddd, $J = 10,9$ Hz, $J = 9,4$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 1H), 2,12 – 1,96 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,80 (s, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

154,5 ; 132,5 ; 129,5 ; 127,8 ; 127,4 ; 125,7 ; 120,1 ; 116,5 ; 65,1 ; 33,9 ; 29,4 ; 25,8 ; 18,0

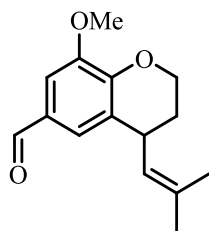
SM (m/z)

188 (50) [M^+], 173 (75), 145 (100), 131 (65), 115 (30), 105 (23), 91 (36), 77 (55), 65 (21)

8-méthoxy-4-(2-méthylprop-1-ényl)chroman-6-carbaldehyde **2k**

CAS 1376520-96-5

Liquide incolore



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

9,78 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 5,14 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,48 (ddd, $J = 11,0$ Hz, $J = 5,3$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,30 (ddd, $J = 11,1$ Hz, $J = 9,4$ Hz, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (td, $J = 9,0$ Hz, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,80 (s, 6H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

191,2 ; 149,7 ; 149,0 ; 133,8 ; 128,9 ; 127,2 ; 126,6 ; 126,3 ; 107,1 ; 66,2 ; 56,0 ; 33,7 ; 28,7 ; 25,8 ; 18,1

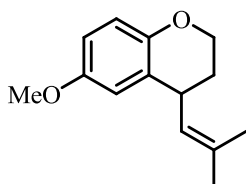
SM (m/z)

246 (88) [M^+], 217 (75), 203 (97), 115 (55), 91 (74), 77 (78), 65 (48), 55 (50), 51 (50), 41 (100)

6-méthoxy-4-(2-méthylprop-1-ényl)chromane **2l**

CAS 1376520-99-8

Liquide incolore



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

6,78 - 6,53 (m, 3H), 5,16 (bd, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,25 (ddd, $J = 10,8$ Hz, $J = 5,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,10 (ddd, $J = 10,8$ Hz, $J = 9,5$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,13 - 1,93 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

153,2 ; 148,5 ; 132,7 ; 127,8 ; 126,5 ; 117,0 ; 114,5 ; 112,9 ; 65,0 ; 55,7 ; 34,3 ; 29,5 ; 25,8 ; 18,0

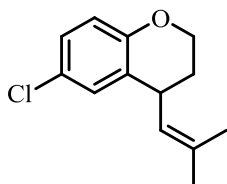
SM (m/z)

218 (90) [M^+], 203 (63), 175 (100), 160 (33), 132 (27), 115 (29), 91 (58), 77 (56), 55 (52), 41 (68)

6-chloro-4-(2-méthylprop-1-ényl)chromane **2m**

CAS 1376521-02-6

Liquide incolore



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

7,09 - 6,91 (m, 2H), 6,78 - 6,62 (m, 1H), 5,22 - 5,03 (m, 1H), 4,28 (ddd, $J = 10,9$ Hz, $J = 5,0$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,13 (ddd, $J = 12,2$ Hz, $J = 9,0$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,67 (td, $J = 9,2$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,68 (m, 7H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

153,1 ; 133,4 ; 129,0 ; 127,4 (2C) ; 127,0 ; 124,8 ; 117,9 ; 65,3 ; 34,0 ; 29,1 ; 25,8 ; 18,0

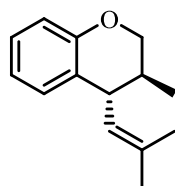
SM (m/z)

222 (75) [M^+], 207 (58), 187 (100), 179 (61), 165 (40), 131 (32), 115 (48), 103 (35), 77 (48), 55 (52)

trans-3-méthyl-4-(2-méthylprop-1-ényl)chromane **2o**

CAS 1376521-05-9

Liquide incolore



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

7,19 - 6,95 (m, 2H), 6,92 - 6,74 (m, 2H), 5,09 - 4,90 (m, 1H), 4,22 (dd, $J = 10,7$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,30 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 1H), 1,84 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,78 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

154,3 ; 134,1 ; 129,6 ; 127,3 ; 126,9 ; 125,2 ; 120,2 ; 116,3 ; 71,1 ; 42,0 ; 33,3 ; 25,9 ; 18,3 ; 15,5

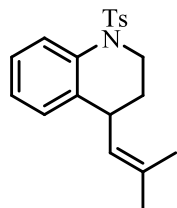
SM (m/z)

202 (25) [M^+], 187 (11), 145 (100), 115 (12), 91 (15), 77 (10), 69 (15)

4-(2-méthylprop-1-ényl)-1-tosyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoline **2n**

CAS 1376521-08-2

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 – 7,15 (m, 3H), 7,14 – 6,95 (m, 2H), 4,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,97 (dt, J = 13,5 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 3,72 – 3,56 (m, 1H), 3,17 (dt, J = 9,1, J = 6,2 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,82 – 1,67 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,44 – 1,29 (m, 1H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

143,5 ; 136,5 ; 136,3 ; 134,3 ; 132,7 ; 129,5 ; 128,4 ; 127,2 ; 126,6 ; 125,3 ; 125,1 ; 45,4 ; 35,4 ; 28,7 ; 25,6 ; 21,4 ; 17,7

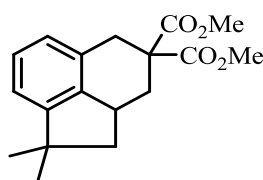
SM (m/z)

186 (37), 155 (38), 106 (17), 104 (28), 91 (100), 79 (20), 77 (44), 65 (34), 53 (21), 41 (39)

1,1-diméthyl-1,2,2a,3-tétrahydroacénaphthylène-4,4(5H)-dicarboxylate de diméthyle **3b**

CAS 1376521-11-7

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,20 – 7,06 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,67 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,01 – 2,79 (m, 2H), 2,72 (dd, J = 12,2 Hz, J = 4,9 Hz, 1H), 2,15 (dd, J = 11,6 Hz, J = 6,3 Hz, 1H), 1,73 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,56 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,21 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

172,5 ; 171,9 ; 150,9 ; 141,0 ; 130,6 ; 127,4 ; 124,9 ; 119,3 ; 55,2 ; 52,8 ; 52,8 ; 50,2 ; 43,8 ; 34,9 ; 34,4 ; 32,5 ; 28,1 ; 27,5

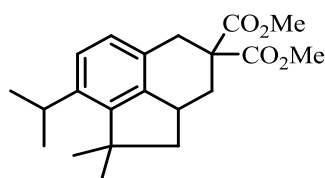
SM (m/z)

242 (34), 183 (61), 167 (32), 153 (22), 141 (53), 129 (22), 128 (33), 59 (100), 55 (19), 41 (22)

8-isopropyl-1,1-diméthyl-1,2,2a,3-tétrahydroacénaphthylène-4,4(5H)-dicarboxylate de diméthyle **3f**

CAS 1376521-14-0

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,61 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,27 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,87 – 2,64 (m, 2H), 2,07 (dd, J = 11,7 Hz, J = 6,5 Hz, 1H), 1,76 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,60 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

172,5 ; 172,0 ; 145,6 ; 142,8 ; 140,9 ; 127,6 ; 125,6 ; 125,0 ; 55,1 ; 52,8 ; 52,7 ; 51,1 ; 45,0 ; 34,5 ; 34,4 ; 32,4 ; 29,7 ; 28,3 ; 26,2 ; 24,8 ; 24,1

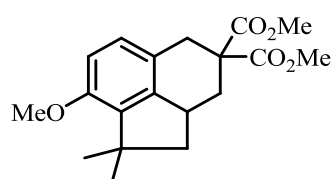
SM (m/z)

344 (10) [M⁺], 284 (32), 225 (38), 183 (49), 167 (37), 165 (24), 155 (22), 141 (37), 59 (100), 43 (65), 41 (35)

8-méthoxy-1,1-diméthyl-1,2,2a,3-tétrahydroacénaphthylène-4,4(5H)-dicarboxylate de diméthyle **3g**

CAS 1376521-26-4

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,57 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,94 – 2,74 (m, 1H), 2,85 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 12,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 2,06 (dd, J = 11,7 Hz, J = 6,5 Hz, 1H), 1,74 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

172,6 ; 172,0 ; 154,7 ; 142,7 ; 136,0 ; 126,2 ; 122,7 ; 110,4 ; 55,5 ; 55,3 ; 52,8 ; 52,8 ; 50,4 ; 44,7 ; 35,5 ; 34,4 ; 32,0 ; 28,1 ; 25,1

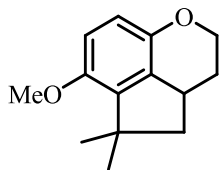
SM (m/z)

332 (23) [M⁺], 273 (44), 213 (100), 197 (52), 165 (25), 129 (30), 115 (31), 77 (15), 59 (50), 44 (57)

6-méthoxy-5,5-diméthyl-3,3a,4,5-tétrahydro-2H-cyclopent[de]chromène 3l

CAS 1376521-17-3

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 11,1 Hz, J = 3,9 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 4,09 (ddd, J = 12,6, J = 11,2 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,16 (dq, J = 16,8 Hz, J = 5,6 Hz, 1H), 2,17 – 2,00 (m, 2H), 1,69 – 1,50 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

150,6 ; 146,9 ; 138,7 ; 130,3 ; 112,9 ; 112,3 ; 67,9 ; 56,6 ; 51,5 ; 46,0 ; 36,2 ; 29,5 ; 28,4 ; 26,2

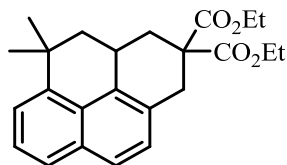
SM (m/z)

218 (52) [M⁺], 203 (100), 175 (24), 115 (32), 91 (30), 77 (30)

5,5-diméthyl-3,3a,4,5-tétrahydropyrène-2,2(1H)-dicarboxylate de diméthyle 3r

CAS 1376521-20-8

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,45 – 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 17,1, J = 2,0 Hz, 1H), 3,01 – 2,79 (m, 1H), 2,56 (ddd, J = 13,0 Hz, J = 4,4 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 1,90 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,78 (dd, J = 12,6, J = 4,2 Hz, 1H), 1,61 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

172,4 ; 171,7 ; 144,2 ; 132,4 ; 132,0 ; 128,6 ; 128,0 ; 126,5 ; 126,5 ; 125,9 ; 125,1 ; 122,0 ; 53,8 ; 52,8 ; 52,8 ; 44,7 ; 35,3 ; 34,9 ; 34,5 ; 31,1 ; 30,9 ; 29,1

SM (m/z)

352 (14) [M⁺], 292 (16), 277 (20), 233 (100), 217 (16), 203 (32), 191 (16), 178 (10), 101 (5), 59 (34), 44 (7)

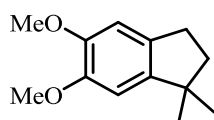
Chapitre 3

Formation de composés polycycliques par activation de diènes-1,3 et réaction tandem allylation-cyclisation intramoléculaire

Réactions tandem d'allylation cyclisation intramoléculaire

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le triflate de bismuth (5 mol%), le nitrométhane (10 mL) et le dérivé aromatique (1 éq.). Le diènes-1,3 (1,5 éq.) dans le nitrométhane est ajouté à l'aide d'un pousse-seringue et d'une seringue de 1 mL à une vitesse de 1 mL/h. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH_4Cl puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

5,6-diméthoxy-1,1-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indène 7ba



CAS 51458-29-8

Liquide incolore

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

6,75 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,93 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,25 (s, 6H)

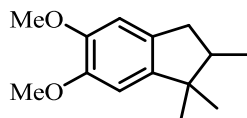
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

148,0 ; 147,8 ; 144,2 ; 134,0 ; 107,7 ; 105,4 ; 56,0 ; 55,9 ; 44,0 ; 29,8 ; 28,6 (2C)

SM (m/z)

206 (21) [M^+], 192 (15), 191 (100), 161 (8), 160 (27), 115 (12), 103 (9), 91 (12), 77 (14), 51 (8)

5,6-diméthoxy-1,1,2-triméthyl-2,3-dihydro-1H-indène 7bb



CAS -

Liquide incolore

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

6,73 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,86 (dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 15,1$ Hz, 1H), 2,48 (dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 15,1$ Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,04 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,94 (s, 3H)

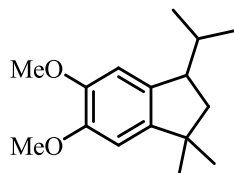
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

148,0 ; 147,7 ; 145,1 ; 133,2 ; 107,7 ; 105,8 ; 56,1 ; 56,0 ; 45,9 ; 45,4 ; 38,3 ; 26,8 ; 23,1 ; 14,0

SM (m/z)

220 (25) [M^+], 206 (19), 205 (100), 145 (14), 105 (14), 81 (18), 57 (69), 55 (13), 44 (17), 41 (35)

3-isopropyl-5,6-diméthoxy-1,1-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indène 7bc



CAS -

Liquide incolore

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

6,67 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,03 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 7$ Hz, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

184,1 ; 147,9 ; 144,8 ; 136,3 ; 107,0 ; 105,2 ; 56,0 ; 55,9 ; 47,8 ; 42,3 ; 42,1 ; 29,9 ; 29,2 ; 21,4 ; 17,0

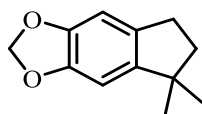
SM (m/z)

248 (14) [M^+], 233 (7), 206 (14), 205 (100), 190 (7), 175 (7), 174 (20), 115 (6), 91 (7), 41 (7)

5,5-diméthyl-6,7-dihydro-5H-indèno[5,6-d][1,3]dioxole **7bf**

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,65 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,78 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,92 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,21 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

146,4 ; 146,2 ; 145,6 ; 135,2 ; 105,0 ; 102,8 ; 100,8 ; 43,7 ; 41,8 ; 30,0 ; 28,7 (2C)

SM (m/z)

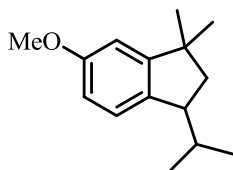
190 (26) [M⁺], 176 (10), 175 (100), 146 (7), 145 (50), 117 (30), 115 (23), 91 (12), 77 (8), 51 (12)

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le triflate de bismuth (5 mol%), le nitrométhane ou dichloroéthane (10 mL) et le dérivé aromatique (1 éq.). Le diène-1,3 (1,5 éq.) dans le nitrométhane ou le dichloroéthane est additionné à l'aide d'un pousse-seringue et d'une seringue de 1 mL à une vitesse de 1 mL/h. A la fin de l'ajout, l'ensemble est ensuite chauffé à reflux pendant 1 h. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH₄Cl puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

3-isopropyl-6-méthoxy-1,1-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indène **7ac**

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,04 – 6,66 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,04 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 7 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

158,8 ; 154,6 ; 137,0 ; 124,4 ; 111,7 ; 107,6 ; 53,3 ; 47,3 ; 42,6 ; 42,4 ; 29,7 ; 29,2 ; 28,8 ; 21,4 ; 17,2

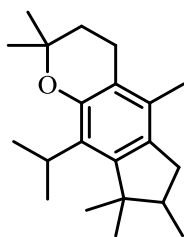
SM (m/z)

218 (7) [M⁺], 176 (13), 175 (100), 160 (13), 145 (12), 128 (13), 117 (10), 115 (20), 91 (17), 43 (25), 41 (29)

9-isopropyl-2,2,5,6,6,7-hexaméthyl-2,3,4,6,7,8-hexahydrocyclopenta[g]chromène **7eb**

CAS -

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

3,54 (m, 1H), 3,45 (sept, J = 7,0 Jz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,85 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,91 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

147,6 ; 143,5 ; 132,0 ; 129,2 ; 124,5 ; 111,4 ; 88,2 ; 74,2 ; 76,2 ; 63,7 ; 44,1 ; 26,9 (2C) ; 25,8 (2C) ; 25,6 (2C), 25,4 ; 25,0 ; 21,5 ; 17,2

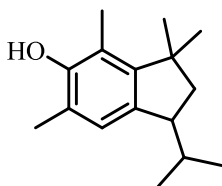
SM (m/z)

300 (48) [M⁺], 286 (14), 140 (21), 93 (14), 77 (10), 55 (36), 51 (14), 44 (76), 43 (100), 41 (87)

1-isopropyl-3,3,4,6-tétraméthyl-2,3-dihydro-1H-indèn-5-ol

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,75 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,01 (d, ³J = 7 Hz, 3H), 0,75 (d, ³J = 7 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

150,9 ; 148,6 ; 137,2 ; 123,1 ; 120,8 ; 119,1 ; 46,6 ; 44,0 ; 43,5 ; 29,2 ; 28,7 ; 27,1 ; 21,5 ; 16,7 ;

16,4 ; 11,4

SM (*m/z*)

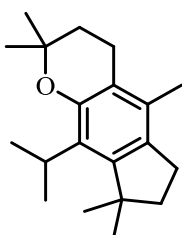
287 (22), 286 (100) [M^+], 271 (53), 232 (23), 231 (89), 215 (78), 201 (24), 44 (27), 43 (28), 41 (42)

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le triflate de bismuth (5 mol%), le dichloroéthane (10 mL), le dérivé aromatique (1 éq.) et le diène-1,3 (1,2 éq.) dans le dichloroéthane. La réaction est suivie par CPG. Lorsque le chromane est formé, le diène-1,3 (1,2 éq.) est de nouveau introduit à l'aide d'un pousse-seringue et d'une seringue de 1 mL à une vitesse de 1 mL/h. A la fin de l'ajout, l'ensemble est ensuite chauffé à reflux pendant 1 h. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH_4Cl puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

9-isopropyl-2,2,5,6,6-pentaméthyl-2,3,4,6,7,8-hexahydrocyclopenta[g]chromène 7ga

CAS -

Cristaux blancs



RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

3,46 (sept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,46 (s, 6H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

147,6 ; 143,5 ; 132,0 ; 129,2 ; 124,5 ; 111,4 ; 88,2 ; 74,2 ; 76,2 ; 63,7 ; 44,1 ; 26,9 (2C) ; 25,8 (2C) ; 25,6 (2C), 25,4 ; 25,0 ; 21,5

SM (*m/z*)

287 (21), 286 (94) [M^+], 271 (68), 232 (18), 231 (100), 215 (70), 187 (18), 173 (19), 43 (21), 41 (30)

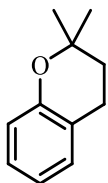
Formation des chromanes

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le triflate de bismuth (5 mol%), le nitrométhane (10 mL), le dérivé phénolique (1 éq.) et l'isoprène (1 éq.). L'ensemble est agité à température ambiante et la réaction est suivie par analyse CPG. La solution est neutralisée par une solution saturée de NaOH puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2,2-diméthylchromane 8ha

CAS 1198-96-5

Liquide incolore



RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,10 – 6,93 (m, 2H), 6,75 – 6,65 (m, 2H), 2,67 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,66 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,23 (s, 6H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

154,0 ; 129,5 ; 127,3 ; 120,9 ; 119,6 ; 117,2 ; 74,1 ; 32,8 ; 26,9 ; 22,5

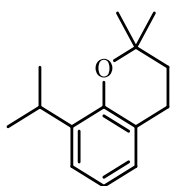
SM (*m/z*)

162 (45) [M^+], 147 (48), 133 (12), 128 (3), 119 (11), 107 (100), 91 (16), 77 (17), 65 (4), 51 (7)

8-isopropyl-2,2-diméthylchromane 8ia

CAS 1220476-03-8

Cristaux blancs



RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

6,99 – 7,04 (m, 1 H), 6,87 – 6,92 (m, 1H), 6,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,26 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,77 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,78 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)

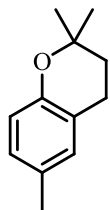
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

151,1 ; 136,5 ; 126,8 ; 123,6 ; 120,3 ; 119,1 ; 73,7 ; 32,7 ; 27,0 ; 26,9 ; 22,8 ; 22,5

SM (*m/z*)

176 (22) [M^+], 133 (76), 107 (100), 105 (25), 91 (24), 78 (23), 77 (32), 55 (26), 51 (20), 41 (37)

2,2,6-triméthylchromane **8ja**



CAS 23446-57-3

Liquide incolore

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

6,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,74 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,79 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,32 (s, 6H)

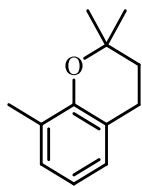
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

151,7 ; 129,7 ; 128,6 ; 127,9 ; 120,5 ; 116,9 ; 73,8 ; 32,9 ; 26,8 ; 22,4 ; 20,4

SM (m/z)

176 (31) [M^+], 161(20), 122 (9), 121 (100), 105 (8), 92 (10), 91 (26), 77 (14), 65 (9), 41 (9)

2,2,8-triméthylchromane **8ka**



CAS 23446-51-7

Liquide incolore

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

7,00 (m, 2H), 6,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,83 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,39 (s, 6H)

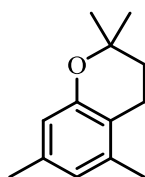
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

152,3 ; 128,4 ; 127,0 ; 126,3 ; 120,3 ; 119,0 ; 74,0 ; 33,0 ; 27,2 (2C) ; 22,8 ; 16,2

SM (m/z)

176 (31) [M^+], 161 (24), 133 (9), 122 (9), 121 (100), 92 (9), 91 (29), 77 (13), 65 (9), 41 (9)

2,2,5,7-tétraméthylchromane **8la**



CAS 12698-02-8

Liquide incolore

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

6,47 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 2,51 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,73 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,23 (s, 6H)

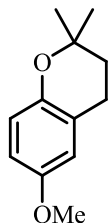
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

153,7 ; 136,9 ; 136,5 ; 122,2 ; 116,6 ; 115,4 ; 73,3 ; 32,9 ; 26,7 ; 21,0 ; 20,0 ; 19,1

SM (m/z)

190 (70) [M^+], 175 (25), 160 (7), 147 (12), 135 (100), 115 (8), 106 (13), 91 (34), 77 (14), 65 (8)

6-méthoxy-2,2-diméthylchromane **8ma**



CAS 69888-41-1

Cristaux blancs

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

6,67 – 6,51 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,68 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,71 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,24 (s, 6H)

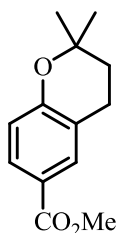
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

152,9 ; 148,0 ; 121,5 ; 117,8 ; 114,0 ; 113,5 ; 73,8 ; 55,7 ; 32,9 ; 26,8 ; 22,9

SM (m/z)

192 (69) [M^+], 177 (15), 163 (6), 149 (7), 137 (100), 121 (7), 108 (21), 91 (8), 77 (14), 65 (12)

2,2-diméthylchroman-6-carboxylate de méthyle **8na**



CAS 34818-55-8

Cristaux blancs

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

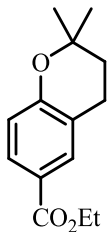
7,79 – 7,73 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,34 (s, 6H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

167,3 ; 158,4 ; 131,8 ; 129,3 ; 121,6 ; 120,8 ; 117,3 ; 51,9 ; 32,6 ; 27,0 ; 22,4

SM (*m/z*)
220 (46) [M^+], 205 (17), 173 (15), 165 (100), 161 (25), 133 (16), 105 (20), 77 (24), 51 (16), 41 (16)

2,2-diméthylchroman-6-carboxylate d'éthyle 80a



CAS -

Cristaux blancs

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)
7,72 – 7,66 (m, 2H), 6,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,72 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,74 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,25 (s, 6H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)
166,7 ; 158,2 ; 131,6 ; 129,0 ; 121,8 ; 120,6 ; 117,1 ; 75,3 ; 60,5 ; 32,5 ; 26,9 ; 22,3 ; 14,4

SM (*m/z*)
234 (47) [M^+], 219 (12), 189 (27), 179 (100), 161 (30), 151 (17), 133 (18), 91 (10), 77 (20), 51 (8)

Chapitre 4

Application dans le domaine des arômes et parfums

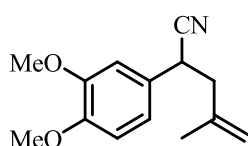
Formation des produits 1a-1c par substitution nucléophile

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote et équipé d'un bulleur, on introduit le NaH (1 éq.) puis le THF anhydre. On ajoute lentement, à 50 °C, le 2-(3,4-diméthoxyphényl)acétonitrile (1,5 éq.) afin d'observer le dégagement de dihydrogène. A la fin de celui-ci, on ajoute lentement le dérivé allylé (1 éq.) puis au bout de 12 heures, la solution est neutralisée par une solution de HCl (1M) puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-méthylpent-4-ènenitrile 1a

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,86 – 6,83 (m, 3H), 4,93 – 4,86 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,69 – 2,43 (m, 2H), 1,71 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

149,4 ; 148,9 ; 140,4 ; 128,2 ; 120,8 ; 119,7 ; 114,7 ; 111,5 ; 110,3 ; 56,1 ; 56,1 ; 44,1 ; 36,0 ; 22,3

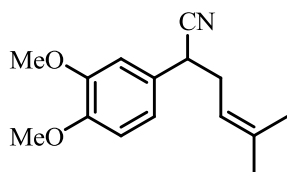
SM (m/z)

231 (10) [M⁺], 177 (11), 176 (100), 132 (5), 131 (6), 130 (5), 115 (5), 90 (4), 63 (5), 55 (5)

2-(3,4-diméthoxyphényl)-5-méthylhex-4-ènenitrile 1b

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,78 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,14 – 5,07 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,49 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

149,2 ; 148,7 ; 136,5 ; 128,1 ; 121,0 ; 119,6 ; 118,6 ; 111,3 ; 110,4 ; 56,0 ; 55,9 ; 37,4 ; 34,5 ; 25,7 ; 17,9

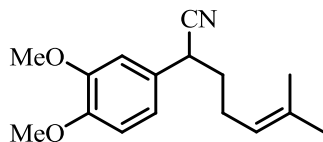
SM (m/z)

245 (7) [M⁺], 178 (11), 177 (100), 176 (59), 162 (22), 131 (7), 69 (94), 63 (7), 53 (6), 41 (87)

2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-méthylhept-5-ènenitrile 1c

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,88 – 6,79 (m, 3H), 5,10 – 5,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 8,4 Hz, J = 6,5 Hz, 1H), 2,20 – 1,84 (m, 4H), 1,69 (s, 3H), 1,59 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

149,4 ; 148,8 ; 134,1 ; 128,4 ; 122,0 ; 121,2 ; 119,7 ; 111,4 ; 110,3 ; 56,0 ; 56,0 ; 36,3 ; 36,0 ; 25,8 ; 25,5 ; 17,9

SM (m/z)

259 (49) [M⁺], 189 (52), 177 (56), 176 (28), 162 (18), 146 (25), 83 (26), 77 (14), 55 (100), 41 (82)

Formation des produits 2a-2c par décyanation

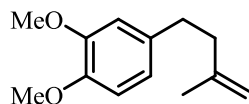
Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote et équipé d'un bulleur, on introduit le sodium (2,5 éq.) NH₄Cl (2,5 éq.), le dérivé nitré (1 éq.) puis le THF anhydre. L'ensemble est agité à reflux pendant 12 h. La solution est neutralisée par de l'isopropanol puis une solution de HCl (1M) puis extraite 3 fois à l'éther. Les

phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice

1,2-diméthoxy-4-(3-méthylbut-3-ényl)benzène **2a**

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,70 – 6,63 (m, 3H), 4,66 – 4,64 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,26 – 2,18 (m, 2H), 1,69 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

148,8 ; 147,2 ; 145,5 ; 134,9 ; 120,1 ; 111,8 ; 111,2 ; 110,3 ; 56,0 ; 55,9 ; 39,9 ; 33,9 ; 22,7

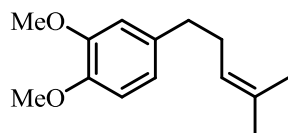
SM (m/z)

206 (12) [M⁺], 152 (9), 151 (100), 107 (10), 106 (4), 105 (4), 91 (7), 78 (5), 77 (6), 65 (6)

1,2-diméthoxy-4-(4-méthylpent-3-ényl)benzène **2b**

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,81 – 6,70 (m, 3H), 5,21 – 5,13 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 2,33 – 2,22 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,57 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

148,7 ; 147,1 ; 135,1 ; 132,0 ; 123,8 ; 120,2 ; 111,8 ; 111,1 ; 55,9 ; 55,8 ; 35,7 ; 30,2 ; 25,7 ; 17,7

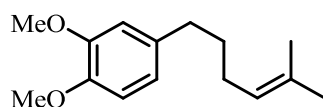
SM (m/z)

220 (9) [M⁺], 152 (10), 151 (100), 107 (9), 106 (4), 91 (6), 78 (4), 77 (4), 65 (5), 41 (11)

1,2-diméthoxy-4-(5-méthylhex-4-ényl)benzène **2c**

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,81 – 6,69 (m, 3H), 5,19 – 5,10 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,56 (bt, J = 7,5 Hz, 2H), 2,02 (bq, J = 7,2 Hz, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,69 – 1,56 (m, 2H), 1,59 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

148,8 ; 147,1 ; 135,5 ; 131,8 ; 124,5 ; 120,3 ; 111,9 ; 111,2 ; 56,0 ; 55,9 ; 35,2 ; 31,9 ; 27,7 ; 25,9 ; 17,9

SM (m/z)

234 (56) [M⁺], 177 (25), 164 (22), 152 (76), 151 (100), 137 (29), 121 (45), 91 (23), 55 (23), 41 (53)

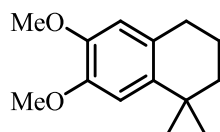
Formation des produits 3a-3c par cyclisation intramoléculaire

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le triflate de bismuth (5 mol%), le nitrométhane et le dérivé allylique (1 éq.). L'ensemble est agité à reflux et la réaction suivie par CPG jusqu'à conversion totale du produit de départ. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH₄Cl puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

6,7-diméthoxy-1,1-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphthalène **3b**

CAS -

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,72 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,63 – 2,56 (m, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 2H), 1,57 – 1,51 (m, 2H), 1,18 (s, 6H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

147,2 ; 146,8 ; 137,6 ; 128,3 ; 111,5 ; 109,8 ; 56,0 ; 55,7 ; 39,3 ; 33,6 ; 31,9 ; 30,3 ; 19,9

SM (m/z)

220 (23) [M^+], 206 (14), 205 (100), 175 (6), 174 (19), 159 (7), 115 (8), 91 (12), 77 (7), 41 (6)

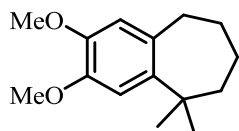
2,3-diméthoxy-5,5-diméthyl-6,7,8,9-tétrahydro-5H-benzo[7]annulène 3c

CAS -

Cristaux blancs

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

6,93 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,35 (s, 6H)



RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

209,5 ; 148,1 ; 146,4 ; 140,8 ; 114,9 ; 111,3 ; 109,4 ; 55,8 (2C) ; 46,7 ; 41,7 ; 38,9 ; 36,9 ; 30,3 (2C) ; 28,3

SM (m/z)

234 (36) [M^+], 219 (72), 192 (15), 191 (100), 177 (17), 160 (21), 115 (13), 91 (18), 77 (12), 41 (14)

Formation de la partie apolaire de la Calone

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le THF, le BBr_3 (2,5 éq.) et le dérivé du 1,2-diméthoxybenzène (1 éq.). L'ensemble est agité à température ambiante pendant 2 h puis la solution est neutralisée par une solution saturée de NH_4Cl puis extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées. On poursuit sans purification supplémentaire.

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit la dichloroacétane (1 éq.), NaI (1 éq.) et l'acétone (1M). L'ensemble est agité à reflux et on introduit pendant 2 h, le dérivé du catéchol (1 éq.) au goutte à goutte. La réaction suivie par CPG jusqu'à conversion totale du produit de départ. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH_4Cl puis extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

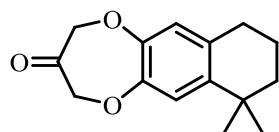
7,7-diméthyl-7,8,9,10-tétrahydro-2H-naphtho[2,3-b][1,4]dioxépin-3(4H)-one 5b

CAS -

Cristaux blancs

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

6,87 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,61 (s, 4H), 2,62 – 2,56 (m, 2H), 1,76 – 1,52 (m, 4H), 1,17 (s, 6H)



RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

205,3 ; 146,4 ; 145,8 ; 132,1 ; 120,4 ; 118,7 ; 75,8 ; 75,7 ; 39,1 ; 33,7 ; 32,0 ; 30,1 ; 19,8

SM (m/z)

246 (24) [M^+], 232 (16), 231 (100), 147 (13), 145 (7), 115 (12), 91 (15), 77 (9), 55 (6), 41 (8)

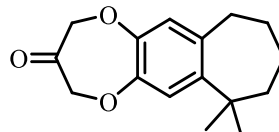
2H-benzo[b][1,4]dioxépin-3(4H)-one 5c

CAS -

Cristaux blancs

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25° C)

6,90 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,30 (s, 6H)



RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , 25° C)

209,5 ; 148,1 ; 146,4 ; 140,8 ; 114,9 ; 111,3 ; 109,4 ; 55,8 (2C) ; 46,7 ; 41,7 ; 38,9 ; 36,9 ; 30,3 (2C) ; 28,3

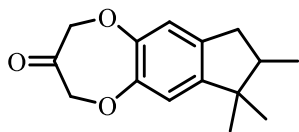
SM (m/z)

260 (1) [M^+], 232 (48), 217 (42), 177 (100), 91 (20), 77 (34), 65 (21), 59 (59), 55 (39), 51 (24), 43 (20)

7,7,8-triméthyl-4,7,8,9-tétrahydroindéno[5,6-b][1,4]dioxépin-3(2H)-one **5d**

CAS -

Cristaux blancs



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

6,72 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,44 – 2,38 (m, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,86 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

205,4 ; 149,4 ; 147,3 ; 146,9 ; 137,4 ; 116,5 ; 114,5 ; 75,8 ; 75,8 ; 46,1 ; 45,3 ; 37,9 ; 26,8 ; 23,1 ; 14,1

SM (m/z)

246 (24) [M⁺], 232 (15), 231 (100), 147 (16), 145 (7), 119 (7), 115 (11), 91 (13), 77 (8), 41 (9)

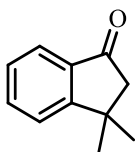
Formation du composé 7a par acylation/alkylation de Friedel-Crafts

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le triflate de bismuth (10 mol%), l'acide 3-méthylbut-2-énoïque (1 éq.) et le benzène. L'ensemble est agité à reflux et la réaction suivie par CPG jusqu'à conversion totale du produit de départ. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH₄Cl puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

3,3-diméthyl-1-indanone **7a**

CAS 26465-81-6

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,36 – 7,71 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,43 (s, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

206,0 ; 163,8 ; 135,3 ; 135,0 ; 127,4 ; 123,5 ; 123,3 ; 52,9 ; 38,5 ; 30,1

SM (m/z)

160 (36) [M⁺], 146 (11), 145 (100), 117 (39), 116 (9), 115 (42), 91 (21), 77 (8), 65 (10), 51 (13)

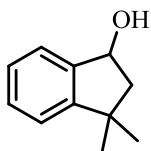
Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le LiAlH₄ (1,5 éq.) dans le THF (0,1 M) puis on ajoute au goutte à goutte le composé à réduire. La réaction suivie par CPG jusqu'à conversion totale du produit de départ. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH₄Cl puis extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Formation du composé 7b et 8b par réduction d'une cétone

2H-benzo[b][1,4]dioxépin-3(4H)-one **7b**

CAS 38393-92-9

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,43 – 7,15 (m, 4H), 5,24 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,47 (bs, 1H), 2,37 (dd, J = 13,0 Hz, J = 7,0 Hz, 2H), 1,83 (dd, J = 13,0 Hz, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,23 (s, 3H)

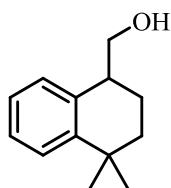
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

151,9 ; 143,8 ; 128,6 ; 126,9 ; 124,2 ; 122,3 ; 74,5 ; 51,9 ; 42,3 ; 30,0 (2C)

SM (m/z)

162 (25) [M⁺], 162 (25), 147 (88), 144 (17), 129 (100), 128 (38), 127 (14), 115 (15), 91 (23), 77 (18), 51 (15)

4,4-diméthyl-1,2,3-trihydro-1-méthanol naphthalène 8b



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,25 – 7,08 (m, 3H), 3,80 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,51 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

146,9 ; 135,7 ; 128,9 ; 127,0 ; 126,7 ; 125,6 ; 67,1 ; 41,2 ; 35,1 ; 34,0 ; 32,1 ; 31,7 ; 21,3

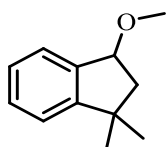
SM (m/z)

190 (11) [M⁺], 175 (1), 159 (78), 142 (12), 129 (44), 117 (100), 91 (26), 77 (13), 65 (8), 51 (10), 43 (27)

Formation du composé 7c-7f et 8c-8f par substitution nucléophile

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, est introduit le NaH (1,1 éq.) dans le THF (0,1 M). On introduit, à 0 °C, au goutte à goutte l'alcool. Après dégagement de dihydrogène, on ajoute le dérivé bromé ou chloré que l'on souhaite greffé. La réaction suivie par CPG jusqu'à conversion totale du produit de départ. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH₄Cl puis extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont réduites, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2H-benzo[b][1,4]dioxépin-3(4H)-one 7c



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,49 – 7,18 (m, 4H), 4,88 (dd, J = 6,5 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,28 (dd, J = 13,1 Hz, J = 6,5 Hz, 2H), 2,00 (dd, J = 13,1 Hz, J = 4,8 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

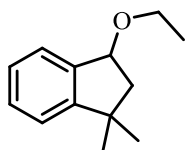
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

152,3 ; 141,5 ; 128,7 ; 126,7 ; 125,0 ; 122,4 ; 82,9 ; 56,4 ; 47,7 ; 42,6 ; 30,3 ; 29,9

SM (m/z)

176 (39) [M⁺], 175 (20), 161 (27), 145 (69), 131 (54), 130 (18), 129 (100), 128 (49), 115 (26), 91 (23)

1-éthoxy-3,3-diméthylindane 7d



CAS 915289-13-3

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,42 – 7,15 (m, 4H), 4,92 (dd, J = 6,7 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 3,77 – 3,59 (m, 2H), 2,30 – 2,19 (dd, J = 13,0 Hz, 6,7 Hz, 1H), 1,98 – 1,89 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 1,21 – 1,29 (m, 3H), 1,23 (s, 6H)

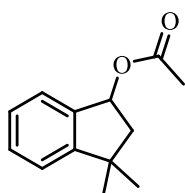
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

152,2 ; 141,9 ; 128,5 ; 125,3 ; 124,9 ; 122,3 ; 81,2 ; 64,3 ; 48,3 ; 42,4 ; 30,1 ; 29,8 ; 15,8

SM (m/z)

190 (22) [M⁺], 188 (21), 175 (11), 161 (17), 146 (53), 145 (100), 131 (75), 129 (50), 128 (32), 105 (10), 91 (27), 77 (18)

acétate de 3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indèn-1-yle 7e



CAS -

Liquide incolore

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,41 – 7,21 (m, 4H), 6,24 – 6,19 (m, 1H), 2,41 (dd, J = 13,8 Hz, J = 7,1 Hz, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 13,8 Hz, 7,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

171,2 ; 153,0 ; 139,7 ; 129,3 ; 126,9 ; 125,4 ; 122,3 ; 76,7 ; 47,9 ; 42,8 ; 30,3 ; 29,6 ; 21,4

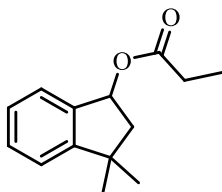
SM (*m/z*)

204 (6) [M^+], 162 (28), 145 (9), 144 (16), 130 (13), 129 (100), 128 (31), 127 (11), 115 (10), 91 (8), 43 (23)

propionate de 3,3-diméthyl-2,3-dihydro-1H-indèn-1-yle 7f

CAS -

Liquide incolore



RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,45 – 7,21 (m, 4H), 5,05 – 4,91 (m, 1H), 3,69 (dq, $J = 7,0$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 2H), 3,69 (dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,00 (dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,29 (s, 3H),

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

152,2 ; 142,0 ; 128,5 ; 126,6 ; 124,9 ; 122,3 ; 81,3 ; 64,4 ; 48,4 ; 42,5 ; 30,2 ; 30,0 ; 15,7

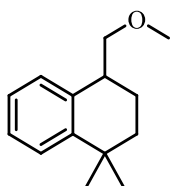
SM (*m/z*)

218 (5) [M^+], 162 (38), 147 (11), 145 (21), 144 (18), 130 (14), 129 (100), 128 (33), 127 (11), 115 (11), 57 (12)

4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-1-méthoxyméthyl-naphthalène 8c

CAS -

Liquide incolore



RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,41 – 7,30 (m, 1H), 7,24 – 7,06 (m, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,14 – 2,98 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 2H), 1,84 – 1,48 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (s, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

146,6 ; 136,3 ; 129,2 ; 126,8 ; 126,5 ; 125,5 ; 77,2 ; 58,9 ; 38,8 ; 34,9 ; 33,9 ; 32,1 ; 31,7 ; 21,3

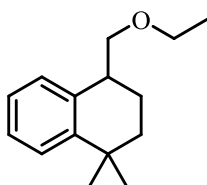
SM (*m/z*)

204 (12) [M^+], 159 (100), 143 (8), 129 (22), 117 (85), 105 (2), 91 (11), 77 (4), 65 (2), 43 (10)

4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-1-éthoxyméthyl-naphthalène 8d

CAS -

Liquide incolore



RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,25 – 7,06 (m, 3H), 3,66 – 3,45 (m, 4H), 3,16 – 3,00 (m, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 2H), 1,86 – 1,50 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,31 – 1,21 (m, 6H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

146,5 ; 136,4 ; 129,3 ; 126,7 ; 126,5 ; 125,4 ; 75,0 ; 66,4 ; 38,9 ; 34,8 ; 33,9 ; 32,1 ; 31,7 ; 21,3 ; 15,3

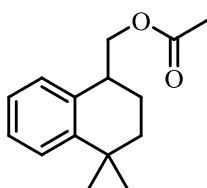
SM (*m/z*)

218 (11) [M^+], 172 (4), 159 (100), 143 (13), 129 (23), 117 (90), 91 (15), 77 (4), 59 (10), 43 (14)

acétate de 4,4-diméthyl-1,2,3-trihydronaphthalène-1-méthyle 8e

CAS 40463-13-6

Liquide incolore



RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,27 – 7,08 (m, 3H), 4,35 – 4,10 (m, 2H), 3,21 – 3,04 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,01 – 1,70 (m, 3H), 1,66 – 1,50 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 3H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, 25° C)

171,2 ; 146,5 ; 134,9 ; 129,2 ; 126,9 ; 126,8 ; 125,6 ; 67,9 ; 37,9 ; 34,7 ; 33,9 ; 32,1 ; 31,6 ; 21,4 ; 21,1

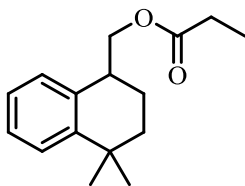
SM (*m/z*)

172 (48) [$M-60^+$], 157 (100), 142 (15), 129 (42), 117 (54), 105 (2), 91 (13), 77 (4), 65 (3), 43 (53)

propionate de 4,4-diméthyl-1,2,3-trihydronaphthalène-1-méthyle 8f

CAS -

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,07 (m, 3H), 4,36 – 4,11 (m, 2H), 3,21 – 3,05 (m, 1H), 2,38 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,01 – 1,70 (m, 3H), 1,66 – 1,51 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

174,6 ; 146,5 ; 135,0 ; 129,3 ; 126,9 ; 126,8 ; 125,6 ; 67,8 ; 38,0 ; 34,8 ; 33,9 ; 32,1 ; 31,6 ; 27,8 ; 21,5 ; 9,2

SM (m/z)

246 (1) [M⁺], 216 (1), 172 (37), 157 (100), 142 (12), 129 (48), 117 (49), 103 (3), 91 (18), 77 (9), 57 (82), 43 (19)

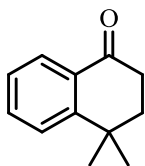
Formation du composé 8g par coupure oxydante

Dans un bicol type Schlenk, purgé trois fois à l'azote, on introduit le DIBAL-H (1 éq.) et le THF (0,1 M). On introduit au goutte à goutte le 4,4-diméthyl-1,2,3-trihydro-1-méthanol naphthalène (1 éq.) à - 78°C. La réaction suivie par CPG jusqu'à conversion totale du produit de départ. La solution est neutralisée par une solution saturée de NH₄Cl puis extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont regroupées puis séchées sur sulfate de magnésium. Les phases organiques récupérées sont concentrées, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

4,4-diméthyl-1,2,3-trihydronaphthalèncarbaldéhyde 8g

CAS 2979-69-3

Liquide incolore



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25° C)

8,05 – 7,94 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 1H), 2,70 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 25° C)

198,4 ; 152,3 ; 133,9 ; 131,2 ; 127,3 ; 126,3 ; 125,9 ; 37,1 ; 35,1 ; 33,9 ; 29,7 (2C)

SM (m/z)

174 (39) [M⁺], 159 (80), 145 (4), 131 (100), 115 (23), 103 (11), 91 (35), 77 (16), 65 (8), 51 (13)

Références

1. Kagabu, S.; Kojima, Y., A synthesis of indane musk celestolide. *J. Chem. Educ.* **1992**, 69, 420-421.
2. Tsoung, J.; Kraemer, K.; Zajdlik, A.; Liebert, C.; Lautens, M., Diastereoselective Friedel-Crafts alkylation of hydronaphthalenes. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9031-9045.
3. Sangwan, N. K.; Rastogi, S. N., Studies in antifertility agents. Part XXXIII. Synthesis of 1,2-trans-1-[p-(β -pyrrolidinoethoxy)phenyl]-2-benzyl-7-methoxybenzosuberan. *Indian J. Chem. B* **1981**, 20B, 140-143.
4. (a) Lancaster, M., *Green Chemistry: An Introductory Text*. Royal Society of Chemistry: 2002; p 310; (b) Jungnickel, C., Introduction to Green Chemistry, by Albert Matlack. *Toxicol. Environ. Chem.* **2011**, 93, 412-413.
5. Metzger, J. O., Green Chemistry. Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes by P. T. Anastas and T. Williamson and Green Chemistry. Theory and Practice by P. T. Anastas and J. C. Warner. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 421-422.
6. Trost, B. M., The atom economy--a search for synthetic efficiency. *Science* **1991**, 254, 1471-7.
7. Friedel, C.; Crafts, J. M., A new general synthetical method of producing hydrocarbons. *Compt. rend.* **1906**, 84, 1392-1395.
8. Macquarrie, D. J. In *Industrial Friedel-Crafts Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2009; pp 271-288.
9. Hall, N. F.; Conant, J. B., A study of superacid solutions. I. The use of the chloranil electrode in glacial acetic acid and the strength of certain weak bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 3047-3061.
10. Gillespie, R. J., Fluorosulfuric acid and related superacid media. *Accounts Chem. Res.* **1968**, 1, 202-209.
11. Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W. L., Rare-Earth Metal Triflates in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227-2302.
12. (a) Antoniotti, S.; Dalla, V.; Dunach, E., Metal triflimidates. Better than metal triflates as catalysts in organic synthesis. The effect of a highly delocalized counteranion. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7860-7888; (b) Antoniotti, S.; Poulain-Martini, S.; Dunach, E., Electrophilic functionalization of non-activated olefins catalyzed by Lewis superacids. *Synlett* **2010**, 2973-2988.
13. (a) Zhang, D.-H.; Zhang, Z.; Shi, M., Transition metal-catalyzed carbocyclization of nitrogen and oxygen-tethered 1,n-enynes and diynes: synthesis of five or six-membered heterocyclic compounds. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2012**, 48, 10271-10279; (b) Yamamoto, Y., Transition-Metal-Catalyzed Cycloisomerizations of α,ω -Dienes. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2012**, 112, 4736-4769; (c) Watson, I. D. G.; Toste, F. D., Catalytic enantioselective carbon-carbon bond formation using cycloisomerization reactions. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2899-2919; (d) Toullec, P. Y.; Michelet, V., Cycloisomerization of 1,n-enynes via carbophilic activation. *Top. Curr. Chem.* **2011**, 302, 31-80; (e) Pradal, A.; Toullec, P. Y.; Michelet, V., Asymmetric Pt- and Au-cycloisomerization reactions of 1, n-enynes. *Chim. Oggi* **2011**, 29, 64-66; (f) Pradal, A.; Chen, Q.; dit, B. P. F.; Toullec, P. Y.; Michelet, V., Gold-catalyzed cycloisomerization of functionalized 1,5-enynes - an entry to polycyclic framework. *Synlett* **2012**, 23, 74-79; (g) Pradal, A.; Chao, C.-M.; Toullec, P. Y.; Michelet, V., Asymmetric Au-catalyzed cycloisomerization of 1,6-enynes: an entry to bicyclo[4.1.0]heptene. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1021-1029, No. 116; (h) Inagaki, F., Intramolecular cyclization reaction of multiple bonds and its application. *Yakugaku Zasshi* **2011**, 131, 1437-1443; (i) Fehr, C., Copper-catalyzed cycloisomerizations of enynols and their esters. *Synlett* **2012**, 23, 990-1006; (j) Krause, N. In *Golden times for allenes*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2012; pp 195-209.
14. Lloyd-Jones, G. C., Mechanistic aspects of transition metal catalysed 1,6-diene and 1,6-enyne cycloisomerisation reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 215-236.

15. Ishihara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H., The First Enantioselective Biomimetic Cyclization of Polyprenoids. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906-4907.
16. Grau, F.; Heumann, A.; Dunach, E., Cycloisomerization of 1,6-dienes mediated by Lewis super acids without additives: easy access to polysubstituted six-membered carbocycles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7285-7289.
17. Liu, H.; Wang, Y.-H.; Zhu, L.-L.; Li, X.-X.; Zhou, W.; Chen, Z.; Hu, W.-X., Gold catalyzed carbocyclization of phenyl substituted allylic acetates to synthesize benzocycle derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2990-2993.
18. Yamamoto, H.; Shiomi, S.; Odate, D.; Sasaki, I.; Namba, K., Hg(OTf)₂-catalyzed cycloisomerization of aryl- and hetero-substituted 1,3-dienes. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 830-831.
19. Nakanishi, W.; West, F. G., Advances in the Nazarov cyclization. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2009**, *12*, 732-751.
20. Yin, L.; Liebscher, J., Carbon-carbon coupling reactions catalyzed by heterogeneous palladium catalysts. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133-173.
21. Yamawaki, Y.; Watanabe, M.; Yamamura, S.; Saito, S., Studies on synthetic drugs. I. Lactamization of unsaturated amides and nitriles. *Yakugaku Zasshi* **1977**, *97*, 127-134.
22. (a) Fehr, C.; Galindo, J. Process for the preparation of novel tetrahydronaphthalenes as perfume ingredients. US5442124A, 1995; (b) Fehr, C.; Galindo, J.; Haubrichs, R.; Perret, R., New aromatic musk odorants: design and synthesis. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1537-1553; (c) Macho, V.; Jurecek, L.; Novacek, P.; Jurecekova, E. Process for preparing 1,1,3-trimethyl-3-phenylindane. CS276819B6, 1992.
23. Kikuchi, H.; Seki, S.; Yamamoto, G.; Mitsuhashi, T.; Nakamura, N.; Oki, M., Reactivities of stable rotamers. VIII. Difference in reactivities of 1,2,3,4-tetrachloro-9-(2-halo-1,1-dimethylethyl)tritycene rotamers in Lewis acid-catalyzed reactions. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1514-1521.
24. Janssen, C. G. M.; Godefroi, E. F., The trimethylsilyl group as removable asymmetry-inducing auxiliary. 1. Aromatic resin acid ring systems. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3600-3603.
25. Frater, G.; Mueller, U., Mechanism of the formation of herbertene from trans-didehydrobicyclopentadiene. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1198-1200.
26. (a) Sato, T.; Ito, I.; Fujibayashi, R.; Takeda, K. Preparation of alkyltetralines. JP05339176A, 1993; (b) Sato, T.; Ito, I.; Maeda, K.; Yokota, K.; Namekata, T.; Nemoto, A. Preparation of alkoxynaphthalenecarboxylic acids. EP645361A1, 1995.
27. Sato, T.; Ito, I.; Takeda, K. Process and catalysts for the industrial-scale production of 1,4,5,8-naphthalenetetracarboxylic acid or anhydride. EP578369A2, 1994.
28. Reimann, E.; Speckbacher, J.; Schuenemann, J., Intramolecular alkylation of aromatic compounds. XXVIII. Synthesis and pharmacological test of homologated and hydroxylated 3,4-dihydro-1'-methylspiro[naphthalene-1(2H),4'-piperidines]. *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 35-39.
29. Sezen, B.; Franz, R.; Sames, D., C-C Bond Formation via C-H Bond Activation: Catalytic Arylation and Alkenylation of Alkane Segments. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13372-13373.
30. Rathore, R.; Abdelwahed, S. H.; Guzei, I. A., Synthesis, Structure, and Evaluation of the Effect of Multiple Stacking on the Electron-Donor Properties of π -Stacked Polyfluorenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8712-8713.
31. Chen, W.-F.; Lin, H.-Y.; Dai, S. A., Generation and Synthetic Uses of Stable 4-[2-Isopropylidene]-phenol Carbocation from Bisphenol A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2341-2343.
32. (a) Sikkenga, D. L.; Lamb, J. D.; Zaenger, I. C.; Williams, G. S. Process and catalysts for the manufacture of dimethyltetralins. WO8912612A1, 1989; (b) Sikkenga, D.; Zaenger, I. C.; Williams, G. S. Dimethylnaphthalene isomerization. US4962260A, 1990; (c) Ozawa, S.; Takagawa, M.; Inamasa, K. Process for production of dimethyltetralin. EP582108A1, 1994.
33. (a) Nakamura, K.; Takagawa, M. Preparation of 1,5-dimethyltetralin from tolylpentene. JP07061941A, 1995; (b) Soh, B.-W.; Choi, Y.-G. Preparation method of 1,5-dimethyltetralin using dealuminated zeolite beta catalyst. US20070232842A1, 2007.
34. (a) Koppel, I. A.; Taft, R. W.; Anvia, F.; Zhu, S.-Z.; Hu, L.-Q.; Sung, K.-S.; DesMarteau, D. D.; Yagupolskii, L. M.; Yagupolskii, Y. L.; et al., The Gas-Phase Acidities of Very Strong Neutral Bronsted Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3047-3057; (b) Laurence, C.; Graton, J.; Gal, J.-F., An Overview of Lewis Basicity and Affinity Scales. *J. Chem. Educ.* **2011**, *88*, 1651-1657;

- (c) Monfardini, I.; Massi, L.; Dunach, E.; Olivero, S.; Gal, J.-F., Relative basicities toward metal triflates Lewis acids by electrospray mass spectrometry. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8472-8474; (d) Monfardini, I.; Massi, L.; Tremel, P.; Hauville, A.; Olivero, S.; Dunach, E.; Gal, J.-F., Mass spectrometric characterization of metal triflates and triflimides (Lewis superacid catalysts) by electrospray ionization and tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2010**, 24, 2611-2619.
35. Koeberg-Telder, A.; Cerfontain, H., Solutes in sulfuric acid. VI. Nuclear magnetic resonance study of organic sulfonic acids and proton nuclear magnetic resonance standards. pKBH determination of sulfonic acids. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 226-229.
 36. (a) Engelbrecht, A.; Rode, B. M., Determination of the dissociation constants of hydroiodic acid, fluosulfonic acid, and trifluoromethanesulfonic acid in glacial acetic acid. *Monatsh. Chem.* **1972**, 103, 1315-1319; (b) Haszeldine, R. N.; Kidd, J. M., Perfluoroalkyl derivatives of sulfur. I. Trifluoromethane sulfonic acid. *J. Chem. Soc.* **1954**, 4228-4232; (c) Russell, D. G.; Senior, J. B., Trifluoromethanesulfonic acid. I. Trifluoromethanesulfonic acid as a weak acid of the sulfuric acid solvent system. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 2975-2977.
 37. Olah, G. A.; Schlosberg, R. H., Chemistry in super acids. I. Hydrogen exchange and polycondensation of methane and alkanes in FSO₃H-SbF₅ ("magic acid") solution. Protonation of alkanes and the intermediacy of CH₅⁺ and related hydrocarbon ions. The high chemical reactivity of "paraffins" in ionic solution reactions. *J. Amer. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2726-2727.
 38. (a) Harris, M. C. J.; Whitby, R. J.; Blagg, J., A practical procedure for the elaboration of amines via zirconocene η^2 -imine complexes. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2431-2434; (b) Ishihara, K.; Hiraiwa, Y.; Yamamoto, H., A high yield procedure for the Me₃SiNTf₂-induced carbon-carbon bond-forming reactions of silyl nucleophiles with carbonyl compounds: the importance of addition order and solvent effects. *Synlett* **2001**, 1851-1854; (c) Loh, T.-P.; Xu, J., Trifluoromethanesulfonic acid: a Bronsted acid catalyst for the addition of allyltributylstannane to carbonyl compounds in water. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2431-2434; (d) Marson, C. M.; Fallah, A., Preparation of γ - and δ -lactams by ring closure of β,γ -unsaturated amides using trifluoromethanesulfonic acid. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 293-6; (e) Sakakura, A.; Suzuki, K.; Nakano, K.; Ishihara, K., Chiral 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diammonium Salt Catalysts for the Enantioselective Diels-Alder Reaction with α -Acyloxyacroleins. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2229-2232; (f) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M., Acetoxy lactonization of alkenyl acetic acids promoted by ammonium persulfate and trifluoromethanesulfonic acid in acetic acid. *Tetrahedron* **1993**, 49, 5351-8; (g) Zhang, Y., Synthesis of vinylpyrroles, vinylfurans and vinylindoles via a Bronsted acid catalyzed highly regio- and stereoselective cis-hydroarylation of ynamides. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3917-3927.
 39. Reimann, E.; Poeschl, K.; Lotter, H., Intramolecular alkylations of aromatic compounds. XXX. Synthesis of cis-A-8,11a-dimethyl-7a,8,9,10,11,11a-hexahydro-7H-naphtho[1,8-fg]quinoline and cis-B-6b,10-dimethyl-6b,7,8,9,10,10a-hexahydro-11H-naphtho[2,1-g]-1-pyridine. *Arch. Pharm.* **1993**, 326, 917-919.
 40. (a) Harrowven, D. C.; Tyte, M. J., Total synthesis of (\pm)-pseudopterosin A-F and K-L aglycone. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2089-2091; (b) Muehlthau, F.; Bach, T., Diastereoselective Friedel-Crafts cyclization reactions to 2-substituted 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes. *Synthesis* **2005**, 3428-3436; (c) Muehlthau, F.; Schuster, O.; Bach, T., High Facial Diastereoselectivity in Intra- and Intermolecular Reactions of Chiral Benzylic Cations. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9348-9349.
 41. Li, A.; DeSchepper, D. J.; Klumpp, D. A., Triflic acid promoted synthesis of polycyclic aromatic compounds. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1924-1927.
 42. Gourdet, B.; Rudkin, M. E.; Watts, C. A.; Lam, H. W., Preparation of Multisubstituted Enamides via Rhodium-Catalyzed Carbozincation and Hydrozincation of Ynamides. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7849-7858.
 43. Bruce, D. B.; Sorrie, A. J. S.; Thomson, R. H., Reactions in fused aluminum chloride-sodium chloride. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2403-2406.
 44. Hart, H.; Corbin, J. L., Conformations of seven-membered rings. Benzocycloheptenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3135-3139.

45. Canonne, P.; Regnault, A., Cycloalkylation of aryl olefins by boron trifluoride. Synthesis of polymethylated aromatic hydrocarbons. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 2837-2842.
46. Nikishin, G. I.; Vorob'ev, V. D., Cyclization of alkenyl benzenes to alkyl tetralins by the action of magnesium dichloride. *Neftekhimiya* **1966**, *6*, 186-192.
47. Murphy, W. S.; Hantawong, K., Further investigations of the acid-catalyzed rearrangement of aryl cyclopropyl ketones. *J. Chem. Res., Synop.* **1988**, 318-319.
48. Gurudutt, K. N.; Rao, L. J. M.; Rao, S.; Srinivas, P., New facile synthesis of dimethyl(phenyl)carbinol and its acetate. *Indian J. Chem. B* **1993**, *32B*, 468-470.
49. Danheiser, R. L.; Casebier, D. S.; Firooznia, F., Aromatic Annulation Strategy for the Synthesis of Angularly-Fused Diterpenoid Quinones. Total Synthesis of (+)-Neocryptotanshinone, (-)-Cryptotanshinone, Tanshinone IIA, and (±)-Royleanone. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8341-8350.
50. (a) Dong, Y.; Shi, Q.; Nakagawa-Goto, K.; Wu, P.-C.; Bastow, K. F.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H., Antitumor agents 269. Non-aromatic ring-A neotanshinlactone analog, TNO, as a new class of potent antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6289-6292; (b) Meyer, S. T.; Hergenrother, P. J., Small Molecule Ligands for Bulged RNA Secondary Structures. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4052-4055; (c) Lee, K.-H.; Dong, Y.; Shi, Q.; Bastow, K. F. Substituted FNO (2-[furan-2-yl]naphthalen-1-ol) derivatives as anti-cancer agents. WO2010080414A2, 2010.
51. Kumazawa, K.; Ishihara, K.; Yamamoto, H., Tin(IV) Chloride-Chiral Pyrogallol Derivatives as New Lewis Acid-Assisted Chiral Bronsted Acids for Enantioselective Polyene Cyclization. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2551-2554.
52. Peppe, C.; Lang, E. S.; de, A. F. M.; de, C. L. B., Indium(III) bromide-catalyzed chemoselective dimerization of vinylarenes. *Synlett* **2004**, 1723-1726.
53. Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K., Gold catalysis in total synthesis - An update. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448-2462.
54. Chaudhuri, R.; Liao, H.-Y.; Liu, R.-S., Gold-Catalyzed Intramolecular [3+2] Cycloadditions of 1-Aryl-1-allen-6-enes. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8895-8901.
55. Jean, M.; van, d. W. P., Gold-catalyzed intramolecular hydroarylation of olefins. Scope evaluation and preliminary mechanistic studies. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3509-3513.
56. Roesky, H. W.; Kennepohl, D. K.; Editors, *Experiments In Green And Sustainable Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2009; p 283.
57. (a) Barrett, A. G.; Braddock, D. C., Scandium(III) or lanthanide(III) triflates as recyclable catalysts for the direct acetylation of alcohols with acetic acid. *Chem. Commun.* **1997**, 351-352; (b) Chen, C.-C.; Yeh, A.-C.; Wong, K.-T.; Hsu, C.-Y., Recent developments of rare-earth metal trifluoromethanesulfonate-catalyzed in organic synthesis. *Huaxue* **2005**, *63*, 231-240; (c) Hori, N.; Nagasawa, K.; Shimizu, T.; Nakata, T., Efficient synthesis of 2,3-trans-tetrahydropyrans and oxepanes: rearrangement-ring expansion of cyclic ethers having a chloromethanesulfonate group. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2145-2148; (d) Isobe, Y.; Fujioka, D.; Habaue, S.; Okamoto, Y., Efficient Lewis Acid-Catalyzed Stereocontrolled Radical Polymerization of Acrylamides. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7180-7181; (e) Kobayashi, S., Rare earth metal trifluoromethanesulfonates as water-tolerant Lewis acid catalysts in organic synthesis. *Synlett* **1994**, 689-701; (f) Kobayashi, S.; Hachiya, I., The aldol reaction of silyl enol ethers with aldehydes in aqueous media. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1625-1628; (g) Kobayashi, S.; Hachiya, I., Lanthanide Triflates as Water-Tolerant Lewis Acids. Activation of Commercial Formaldehyde Solution and Use in the Aldol Reaction of Silyl Enol Ethers with Aldehydes in Aqueous Media. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590-3596; (h) Kobayashi, S.; Manabe, K., Green Lewis acid catalysis in organic synthesis. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1373-1380; (i) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W. L., Rare-earth metal triflates in organic synthesis. *Chem Rev* **2002**, *102*, 2227-302; (j) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W. L., Rare-Earth Metal Triflates in Organic Synthesis. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2002**, *102*, 2227-2302; (k) Matsubara, S.; Yoshioka, M.; Utimoto, K., Lanthanoid triflate catalyzed conjugate addition of amines to α , β -unsaturated esters. A facile route to optically active β -lactam. *Chem. Lett.* **1994**, 827-830; (l) Mikami, K.; Kotera, O.; Motoyama, Y.; Sakaguchi, H.; Maruta, M., Metal bis(trifluoromethylsulfonyl)amides as highly efficient Lewis acid catalysts for acylation reactions. *Synlett* **1996**, 171-172; (m) Nishikido, J.; Yamamoto, F.;

- Nakajima, H.; Mikami, Y.; Matsumoto, Y.; Mikami, K., Scandium and ytterbium tris(perfluorobutanesulfonyl)methide complexes. Extremely efficient Lewis acid catalysts. *Synlett* **1999**, 1990-1992; (n) Solladie, G.; Hanquet, G.; Rolland, C., Stereoselective sulfoxide directed reduction of 1,2-diketo-derivatives to enantiomerically pure syn and anti 1,2-diols. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5847-5850.
58. (a) Coulombel, L.; Favier, I.; Dunach, E., Catalytic formation of C-O bonds by alkene activation. Lewis acid-cycloisomerisation of olefinic alcohols. *Chem. Commun.* **2005**, 2286-2288; (b) Coulombel, L.; Rajzmann, M.; Pons, J.-M.; Olivero, S.; Dunach, E., Aluminium(III) trifluoromethanesulfonate as an efficient catalyst for the intramolecular hydroalkoxylation of unactivated olefins: experimental and theoretical approaches. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6356-6365; (c) Coulombel, L.; Weiwer, M.; Dunach, E., Aluminium Triflate Catalysed Cyclisation of Unsaturated Alcohols: Novel Synthesis of Rose Oxide and Analogues. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5788-5795.
 59. Weiwer, M.; Chaminade, X.; Bayon, J. C.; Dunach, E., Indium triflate-catalysed addition of thio compounds to camphene: a novel route to 2,3,3-trimethyl-2-thiobicyclo[2.2.1]heptane derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2464-2469.
 60. Lemechko, P.; Grau, F.; Antoniotti, S.; Dunach, E., Hydroalkoxylation of non-activated olefins catalyzed by Lewis superacids in alcoholic solvents: an eco-friendly reaction. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5731-5734.
 61. Chaminade, X.; Chiba, S.; Narasaka, K.; Dunach, E., Aluminum triflate-catalyzed regioselective cycloisomerisation of non-activated unsaturated oximes. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2384-2387.
 62. Antoniotti, S.; Dunach, E., Tin(IV) triflimidate-catalyzed cyclization of epoxy esters to functionalized δ -hydroxy- γ -lactones. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2536-2539.
 63. Vece, V.; Ricci, J.; Poulain-Martini, S.; Nava, P.; Carissan, Y.; Humbel, S.; Dunach, E., InIII-Catalysed Tandem C-C and C-O Bond Formation between Phenols and Allylic Acetates. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6239-6248.
 64. Godeau, J.; Olivero, S.; Antoniotti, S.; Dunach, E., Biomimetic Cationic Polyannulation Reaction Catalyzed by Bi(OTf)₃: Cyclization of 1,6-Dienes, 1,6,10-Trienes, and Aryl Polyenes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3320-3323.
 65. Xie, K.; Wang, S.; Li, P.; Li, X.; Yang, Z.; An, X.; Guo, C.-C.; Tan, Z., Synthesis of tetralin and chromane derivatives via In-catalyzed intramolecular hydroarylation. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4466-4469.
 66. Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q., Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115.
 67. (a) Youn, S. W.; Pastine, S. J.; Sames, D., Ru(III)-catalyzed cyclization of arene-alkene substrates via intramolecular electrophilic hydroarylation. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 581-584; (b) Thalji, R. K.; Ahrendt, K. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A., Annulation of Aromatic Imines via Directed C-H Bond Activation. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6775-6781.
 68. Moreau, C.; Rouessac, F.; Conia, J. M., Thermocyclization of alkenylphenols. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3527-3528.
 69. Bachrach, S. M., The gem-Dimethyl Effect Revisited. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2466-2468.
 70. Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Araki, M.; Ishitani, H., Scandium trifluoromethanesulfonate (Sc(OTf)₃). A novel reusable catalyst in the Diels-Alder reaction. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755-3758.
 71. Micromedex®, "Healthcare Series," Thomson Reuters (Healthcare) Inc., Greenwood Village.
 72. (a) Antoniotti, S.; Dunach, E., Recent uses of bismuth derivatives in organic synthesis. *C. R. Chim.* **2004**, *7*, 679-688; (b) Bothwell, J. M.; Krabbe, S. W.; Mohan, R. S., Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4649-4707; (c) Gaspard-Iloughmane, H.; Le, R. C., Bismuth(III) triflate in organic synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517-2532; (d) Hua, R., Recent advances in bismuth-catalyzed organic synthesis. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 1-27; (e) Le, R. C.; Dubac, J., Bismuth(III) chloride and triflate: novel catalysts for acylation and sulfonylation reactions. Survey and mechanistic aspects. *Synlett* **2002**, 181-200; (f) Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S., Applications of

- bismuth(III) compounds in organic synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373-8397; (g) Mohan, R., Green bismuth. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 336; (h) Salvador, J. A. R.; Ppinto, R. M. A.; Silvestre, S. M., Recent advances of bismuth(III) salts in organic chemistry: application to the synthesis of aliphatics, alicyclics, aromatics, amino acids and peptides, terpenes and steroids of pharmaceutical interest. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, *6*, 241-274; (i) Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M.; Pinto, R. M. A., Bismuth(III) reagents in steroid and terpene chemistry. *Molecules* **2011**, *16*, 2884-2913; (j) Suzuki, H.; Ikegami, T.; Matano, Y., Bismuth in organic transformations. *Synthesis* **1997**, 249-267.
73. Ollevier, T.; Bouchard, J.-E.; Desyroy, V., Diastereoselective Mukaiyama Aldol Reaction of 2-(Trimethylsilyloxy)furan Catalyzed by Bismuth Triflate. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 331-334.
 74. Zhang, X.; Qiu, R.; Tan, N.; Yin, S.; Xia, J.; Luo, S.; Au, C.-T., Air-stable hypervalent organobismuth(III) tetrafluoroborate as effective and reusable catalyst for the allylation of aldehyde with tetraallyltin. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 153-156.
 75. Rao, W.; Kothandaraman, P.; Koh, C. B.; Chan, P. W. H., Copper(II) triflate-catalyzed intramolecular hydroamination of homoallylic amino alcohols as an expedient route to trans-2,5-dihydro-1H-pyrroles and 1,2-dihydroquinolines. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2521-2530.
 76. Fotiadou, A. D.; Zografos, A. L., Accessing the Structural Diversity of Pyridone Alkaloids: Concise Total Synthesis of Rac-Citridone A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4592-4595.
 77. Bonvin, Y.; Callens, E.; Larrosa, I.; Henderson, D. A.; Oldham, J.; Burton, A. J.; Barrett, A. G. M., Bismuth-catalyzed benzylic oxidations with tert-butyl hydroperoxide. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4549-4552.
 78. Pinto, R. M. A.; Salvador, J. A. R.; Le, R. C., Metal triflates combined with caffeine-based imidazolium salts. A new family of highly efficient and reusable catalysts. *Catal. Commun.* **2007**, *9*, 465-469.
 79. Antoniotti, S.; Dunach, E., Facile preparation of metallic triflates and triflimidates by oxidative dissolution of metal powders. *Chem. Commun.* **2008**, 993-995.
 80. Legrave, N.; Couhert, A.; Olivero, S.; Desmurs, J.-R.; Dunach, E., Efficient Preparation of Anhydrous Metallic Triflates and Triflimides under Ultrasonic Activation. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 901-904.
 81. (a) Vij, A.; Zheng, Y. Y.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. n. M., Electrophilic Addition and Substitution Reactions of Bis((trifluoromethyl)sulfonyl)amide and Its N-Chloro Derivative. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3281-3288; (b) Haas, A.; Klare, C.; Betz, P.; Bruckmann, J.; Krueger, C.; Tsay, Y. H.; Aubke, F., Acyclic Sulfur-Nitrogen Compounds. Syntheses and Crystal and Molecular Structures of Bis((trifluoromethyl)sulfonyl)amine ((CF₃SO₂)₂NH), Magnesium Hexaquo Bis((trifluoromethyl)sulfonyl)amide Dihydrate ([Mg(H₂O)₆][(CF₃SO₂)₂N]₂·2H₂O), and Bis(bis(fluorosulfonyl)amino)sulfur ((FSO₂)₂NSN(SO₂F)₂). *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1918-1925; (c) Grieco, P. A.; Handy, S. T., Magnesium trifluoromethanesulfonimide(triflimide) promoted substitution reactions of allylic and benzylic acetates. Magnesium triflimide as a substitute for magnesium perchlorate. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2645-2648; (d) Mikami, K.; Kotera, O.; Motoyama, Y.; Tanaka, M., Synthesis, structure and high catalytic activity in the Diels-Alder reaction of ytterbium(III) and yttrium(III) bis(trifluoromethanesulfonyl)amide complexes. *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, *1*, 10-11; (e) Nie, J.; Xu, J.; Zhou, G., Lanthanide bis(trifluoromethylsulfonyl)amides as effective reusable catalysts for catalytic Friedel-Crafts acylation. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 446-447; (f) Baudry, D. B.; Dormond, A.; Duris, F.; Bernard, J. M.; Desmurs, J. R., Lanthanide bis(trifluoromethanesulfonyl)amides, synthesis, characterization and catalytic activity. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 233-238.
 82. (a) Loueer, M.; Le, R. C.; Dubac, J., Ab Initio Structure Determination from X-ray Powder Diffraction Data of Tetraaquabismuth(III) Triflate Obtained from the Nonahydrate. *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 3012-3016; (b) Singh, S.; Amita; Verma, R. D., Trifluoromethanesulfonates of antimony(III) and bismuth(III). *Indian J. Chem., Sect. A* **1983**, *22A*, 814-815.
 83. (a) Labrouillere, M.; Le, R. C.; Gaspard, H.; laporterie, A.; Dubac, J.; Desmurs, J. R., An efficient method for the preparation of bismuth(III) trifluoromethanesulfonate. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 285-286; (b) Le, R. C.; Repichet, S.; Dubac, J. R. A. Method for preparing bismuth tris-trifluoromethanesulfonate. WO2001064695A1, 2001.

84. (a) Dunach, C. I.; Favier, I.; Hebrault, D.; Desmurs, J. R. Electrochemical preparation method for metallic salts. FR2818994A1, 2002; (b) Favier, I.; Dunach, E., Novel electrosynthesis of metallic bis(trifluoromethanesulfonyl) imides. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2031-2032.
85. Desmurs, J.-R.; Dunach, I.; Olivero, S.; Antonioti, S. Preparation of metal salts of triflic acid and of triflimidic acid under ultrasound treatment. FR2963003A1, 2012.
86. Poon, P. S.; Banerjee, A. K.; Laya, M. S., Advances in the Krapcho decarboxylation. *J. Chem. Res.* **2011**, *35*, 67-73.
87. Munoz, M. P.; Lloyd-Jones, G. C., Triflic acid mediated dealkylative lactonization via NMR-observable alkylloxonium intermediates. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 516-524.
88. Mazerolles, P.; Boussaguet, P.; Huc, V., 6-Chloro-1-hexene and 8-chloro-1-octene. *Org. Synth.* **1999**, *76*.
89. (a) Bonne, D.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J., Asymmetric organocascades involving the formation of two C-heteroatom bonds from two distinct heteroatoms. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3969-3973; (b) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G., Cascade reactions in total synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186; (c) Peng, F.-Z.; Shao, Z.-H., Asymmetric organocatalytic cascade reactions catalyzed by chiral Bronsted acids. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 4144-4160.
90. Ramachary, D. B.; Jain, S., Sequential one-pot combination of multi-component and multi-catalysis cascade reactions: an emerging technology in organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1277-1300.
91. (a) Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Lopez, P. J. L.; Pelaez, R.; Quilez, d. M. J. F.; Barrero, A. F., Total Synthesis of (+)-seco-C-Oleanane via Stepwise Controlled Radical Cascade Cyclization. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 341-350; (b) Hirano, K.; Inaba, Y.; Takasu, K.; Oishi, S.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ohno, H., Gold(I)-Catalyzed Polycyclizations of Polyenyne-Type Anilines Based on Hydroamination and Consecutive Hydroarylation Cascade. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9068-9080; (c) Hotta, K.; Chen, X.; Paton, R. S.; Minami, A.; Li, H.; Swaminathan, K.; Mathews, I. I.; Watanabe, K.; Oikawa, H.; Houk, K. N.; Kim, C.-Y., Enzymatic catalysis of anti-Baldwin ring closure in polyether biosynthesis. *Nature* **2012**, *483*, 355-358; (d) Jui, N. T.; Lee, E. C. Y.; MacMillan, D. W. C., Enantioselective Organo-SOMO Cascade Cycloadditions: A Rapid Approach to Molecular Complexity from Simple Aldehydes and Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10015-10017; (e) Rendler, S.; MacMillan, D. W. C., Enantioselective Polyene Cyclization via Organo-SOMO Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027-5029; (f) Zhao, Y.-J.; Li, B.; Tan, L.-J. S.; Shen, Z.-L.; Loh, T.-P., Enantioselective Cationic Polyene Cyclization vs Enantioselective Intramolecular Carbonyl-Ene Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10242-10244.
92. Godeau, J.; Fontaine-Vive, F.; Antonioti, S.; Dunach, E., Experimental and Theoretical Studies on the Bismuth-Triflate-Catalysed Cycloisomerisation of 1,6,10-Trienes and Aryl Polyenes. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16815-16822.
93. (a) Bordner, J.; Freedman, L. D., Crystal structure of tetraphenylbismuthonium perchlorate. *Phosphorus* **1973**, *3*, 33-35; (b) Hayes, J. W.; Millar, D. J.; Radford, D. V.; Saxby, J. D., Conformation of triphenylbismuthine and tris(p-chlorophenyl)bismuthine in benzene solution. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 1101-1102.
94. (a) Rosenfeld, D. C.; Shekhar, S.; Takemiya, A.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F., Hydroamination and Hydroalkoxylation Catalyzed by Triflic Acid. Parallels to Reactions Initiated with Metal Triflates. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179-4182; (b) Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B., Evidence that protons can be the active catalysts in Lewis acid mediated hetero-Michael addition reactions. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484-493.
95. Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T., Lewis Acid Catalysts Stable in Water. Correlation between Catalytic Activity in Water and Hydrolysis Constants and Exchange Rate Constants for Substitution of Inner-Sphere Water Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287-8288.
96. Onodera, G.; Yamamoto, E.; Tonegawa, S.; Iezumi, M.; Takeuchi, R., Rhodium-Catalyzed Allylation of Benzyl Acetates with Allylsilanes. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2013-2021.
97. Kause, N.; Hashmi, A. S. K.; Editors, *Modern Allene Chemistry, Volume 2*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2004; p 548.

98. Hoffmann-Roeder, A.; Krause, N., Synthesis and properties of allenic natural products and pharmaceuticals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196-1216.
99. (a) Belmont, P.; Parker, E., Silver and Gold Catalysis for Cycloisomerization Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6075-6089; (b) Gomez-Suarez, A.; Nolan, S. P., Dinuclear Gold Catalysis: Are Two Gold Centers Better than One? *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8156-8159; (c) Malacria, M.; Fensterbank, L.; Gandon, V., Activation of allenes by gold complexes: a theoretical standpoint. *Top. Curr. Chem.* **2011**, *302*, 157-182; (d) Pradal, A.; Toullec, P. Y.; Michelet, V., Recent developments in asymmetric catalysis in the presence of chiral gold complexes. *Synthesis* **2011**, 1501-1514; (e) Widenhoefer, R. A., Recent developments in enantioselective gold(I) catalysis. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382-5391.
100. Marion, N.; Diez-Gonzalez, S.; de, F. P.; Noble, A. R.; Nolan, S. P., Au(I)-catalyzed tandem [3,3] rearrangement-intramolecular hydroarylation: mild and efficient formation of substituted indenenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647-3650.
101. Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H., Gold-catalyzed hydroarylation of allenes: a highly regioselective carbon-carbon bond formation producing six-membered rings. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4821-4824.
102. Tarselli, M. A.; Gagne, M. R., Gold(I)-catalyzed intramolecular hydroarylation of allenes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2439-2441.
103. Mo, J.; Lee, P. H., Platinum-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation of Allenyl Arenes: Efficient Synthesis of 1,4-Dihydronaphthalenes. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2570-2573.
104. Liu, Z.; Wasmuth, A. S.; Nelson, S. G., Au(I)-Catalyzed Annulation of Enantioenriched Allenes in the Enantioselective Total Synthesis of (-)-Rhazinilam. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10352-10353.
105. (a) Brandsma, L., *Preparative Acetylenic Chemistry*. Elsevier: 1971; p 207; (b) Yu, S.; Ma, S., How easy are the syntheses of allenes? *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384-5418.
106. Crabbe, P.; Nassim, B.; Robert-Lopes, M. T., One-Step Homologation of Acetylenes to Allenes: 4-Hydroxynona-1,2-diene. *Org. Synth.* **1985**, *63*, No pp. given.
107. (a) Claisen, L., Rearrangement of phenyl allyl ethers in C-allylphenols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3157-3166; (b) Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U.; Editors, *The Claisen Rearrangement: Methods and Applications*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2007; p 571 pp.
108. Reynolds, A. J.; Kassiou, M., Recent advances in the Mitsunobu reaction. Modifications and applications to biologically active molecules. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1610-1632.
109. (a) Bury, P. S.; Christiansen, L. B.; Jacobsen, P.; Jorgensen, A. S.; Kanstrup, A.; Naerum, L.; Bain, S.; Fledelius, C.; Gissel, B.; Hansen, B. S.; Korsgaard, N.; Thorpe, S. M.; Wassermann, K., Synthesis and pharmacological evaluation of novel cis-3,4-diaryl-hydroxychromanes as high affinity partial agonists for the estrogen receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 125-145; (b) Chenera, B.; West, M. L.; Finkelstein, J. A.; Dreyer, G. B., Total synthesis of (\pm)-calanolide A, a non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5605-5606; (c) Rao, A. V. R.; Gaitonde, A. S.; Prakash, K. R. C.; Rao, S. P., A concise synthesis of chiral 2-methyl chroman-4-ones: stereoselective build-up of the chromanol moiety of anti-HIV agent, calanolide A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6347-6350; (d) Solladie, G.; Moine, G., Application of chiral sulfoxides in asymmetric synthesis: the enantiospecific synthesis of the chroman ring of α -tocopherol (vitamin E). *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6097-6098.
110. Mochida, I.; Takeshita, K.; Ohgai, M.; Tanaka, T.; Seiyama, T., Reactivities of allyl chlorides in the Friedel-Crafts reaction catalyzed by tungsten hexachloride. *Chem. Lett.* **1975**, 357-60.
111. (a) Anon, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th ed. by Michael B. Smith and Jerry March. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 924; (b) Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; Editors, *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms, Fourth Edition*. Kluwer Academic/Plenum Publishers: 2000; (c) Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E., *Organic Chemistry, Pt. 1. 2nd Ed.* Kagaku-Dojin Publishing Co., Inc.: 1996; p 628.
112. Miller, B.; McLaughlin, M. P., Electrophilic allylation of 2,6-dimethylphenol and 2,6-dimethylanisole at meta-positions. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3541-3542.

113. Butsugan, Y.; Kawase, K.; Saheki, K.; Muto, M.; Bito, T., Reaction of aromatic compounds with alkenyl phosphates. II. Allylation of aromatic nucleus with allyl diphenyl phosphate in the presence of Friedel-Crafts catalysts. *Nippon Kagaku Kaishi* **1973**, 2338-2346.
114. Tsukada, N.; Yagura, Y.; Sato, T.; Inoue, Y., Rhodium- and iridium-catalyzed allylation of electron-rich arenes with allyl tosylate. *Synlett* **2003**, 1431-1434.
115. Karade, N. N.; Shirodkar, S. G.; Potrekar, R. A., A convenient and improved montmorillonite K-10-catalysed Friedel-Crafts benzylation and allylation with activated esters. *J. Chem. Res., Synop.* **2003**, 652-654.
116. Yamaguchi, J.; Takagi, Y.; Nakayama, A.; Fujiwara, T.; Takeda, T., Coupling reaction of allylstannanes with arenes. *Chem. Lett.* **1991**, 133-136.
117. Takeda, T.; Tamada, Y.; Yamaguchi, J.; Fujiwara, T., Friedel-Crafts type allylation of anisole with (substituted allyl) germanes. *Nippon Kagaku Kaishi* **1994**, 301-306.
118. Tsuchimoto, T.; Tobita, K.; Hiyama, T.; Fukuzawa, S.-I., Scandium(III) Triflate-Catalyzed Friedel-Crafts Alkylation Reactions. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6997-7005.
119. Ricci, J.; Poulain-Martini, S.; Dunach, E., Catalytic Friedel-Crafts allylation using Zn(II) triflimidate. *C. R. Chim.* **2009**, 12, 916-921.
120. Proell, W., The alkylation of aromatics with butadiene; a synthesis of 1-phenyl-2-butene. *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 178-184.
121. Pines, H.; Kvetinskas, B.; Veseley, J. A.; Baclawski, E., Reaction of 1,3-butadiene and of isoprene with thiophene. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5173-5175.
122. Ipatieff, V. N.; Pines, H.; Schaad, R. E., Reaction of benzene with butadiene in the presence of H₂SO₄ and HF catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 816-817.
123. Cativiela, C.; Garcia, J. I.; Garcia-Matres, M.; Mayoral, J. A.; Figueras, F.; Fraile, J. M.; Cseri, T.; Chiche, B., Clay-catalyzed Friedel-Crafts alkylation of anisole with dienes. *Appl. Catal., A* **1995**, 123, 273-287.
124. Judd, K. E.; Caggiano, L., Bi(OTf)₃-catalysed prenylation of electron-rich aryl ethers and phenols with isoprene: a direct route to prenylated derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5201-5210.
125. Yeh, M.-C. P.; Lin, M.-N.; Chou, Y.-S.; Lin, T.-C.; Tseng, L.-Y., Synthesis of the phenanthrene and cyclohepta[a]naphthalene skeletons via gold(I)-catalyzed intramolecular cyclization of unactivated cyclic 5-(2-arylethyl)-1,3-dienes. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4027-4033.
126. Niggemann, M.; Bisek, N., Calcium-catalyzed hydroarylation of alkenes at room temperature. *Chem.--Eur. J.* **2010**, 16, 11246-11249, S11246/1-S11246/29.
127. Wang, M.-Z.; Wong, M.-K.; Che, C.-M., Gold(I)-catalyzed intermolecular hydroarylation of alkenes with indoles under thermal and microwave-assisted conditions. *Chem.--Eur. J.* **2008**, 14, 8353-8364.
128. Kuninobu, Y.; Matsuki, T.; Takai, K., Rhenium-Catalyzed Regioselective Alkylation of Phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9914-9915.
129. Fridland, S. V.; Miftakhov, M. N., Reaction of isoprene-phosphorus pentachloride adducts with arsenic trifluoride. *Zh. Obshch. Khim.* **1988**, 58, 41-46.
130. Horii, M.; Matano, K.; Kokubo, M.; Niwa, T.; Ueno, H. Preparation of 1-methylindane and diphenylbutanes. JP05148165A, 1993.
131. Smith, L. I.; Ungnade, H. E.; Hoehn, H. H.; Wawzonek, S., The chemistry of vitamin E. V. The direct allylation of phenols and hydroquinones. *J. Org. Chem.* **1939**, 4, 305-310.
132. (a) Ahluwalia, V. K.; Arora, K. K.; Jolly, R. S., Acid-catalyzed condensation of isoprene with phenols. Formation of 2,2-dimethylchromans. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 335-338; (b) Ahluwalia, V. K.; Bala, S., Synthesis of pyranocoumarins. 10-Methylxanthyletin, 4,10-dimethylxanthyletin and 10-methyl-4-phenylxanthyletin. *Acta Chim. Hung.* **1983**, 113, 143-148; (c) Ahluwalia, V. K.; Khanna, M.; Singh, R. P., Acid catalyzed condensation of isoprene with orcinol: synthesis of 2,2-dimethylchromans and 5-methylxanthyletin derivatives. *Monatsh. Chem.* **1983**, 114, 71-77.
133. (a) Ahluwalia, V. K.; Tehim, A. K., Synthesis of carboxy-2,2-dimethylchromans and chromenes. *Monatsh. Chem.* **1983**, 114, 1381-1390; (b) Ahluwalia, V. K.; Singh, R. P.; Singh, R. P., An improved synthesis of benzoylchromans and chromenes. *Indian J. Chem. B* **1984**,

- 23B, 42-45; (c) Ahluwalia, V. K.; Singh, R. P.; Tripathi, R. P., An elegant synthesis of 6-butyrylchromans and -chromenes. *Gazz. Chim. Ital.* **1984**, *114*, 359-361.
134. (a) Ahluwalia, V. K.; Singh, R. P.; Singh, R. P., Synthesis and antimicrobial activity of some 2-amino-4-aryl-5-chromanylthiazoles. *Indian J. Chem. B* **1987**, *26B*, 287-289; (b) Ahluwalia, V. K.; Nayal, L.; Bala, S.; Raghav, S., Acid catalyzed condensation of isoprene with hydroxypropiophenones: synthesis of 2,2-dimethylchromans and some new 2-amino- and 2-mercapto-4-aryl-5-methylthiazoles. *Indian J. Chem. B* **1988**, *27B*, 629-632; (c) Tsukayama, M.; Horie, T.; Iguchi, Y.; Nakayama, M., Synthesis of pyranoisoflavones by the oxidative rearrangement of dihydropyrano-chalcones with thallium(III) nitrate: synthesis of elongatin, its angular isomer, toxicarol isoflavone, and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 592-600; (d) Omura, K., Iodine oxidation of α -tocopherol and its model compound in alkaline methanol: unexpected isomerization of the product quinone monoketals. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1987-1990; (e) Hu, D.; Jin, D.; Chen, S., Synthesis of 2,2,-dimethyl-3,4-dibromo-7,8-diacetoxychromen. *Youji Huaxue* **1992**, *12*, 384-386; (f) Meier, M. S. In *Phosphoric Acid*, John Wiley & Sons, Ltd.: 2001; (g) Nanda, R.; Rao, P. S.; Suryaprabha, R.; Lakshmi, V. V.; Acharyulu, P. V. N.; Murthy, Y. L. N., Synthesis and characterisation of new chromano isoxazoles. *Chem.: Indian J.* **2003**, *1*, 246-250; (h) Murthy, Y. L. N.; Prabha, R. S.; Shettigar, S., Synthesis, characterisation of new chromanylisoxazoles and investigation of optical power limiting properties. *Indian J. Chem. B* **2004**, *43B*, 361-366; (i) Murthy, Y. L. N.; Varma, K. S.; Murthy, C. V. V. S., Synthesis of 2-amino-4-(21-nitro)phenyl-6(211,211-dimethyl, 711-hydroxy chroman) pyrimidine and study of their antimicrobial activity. *Orient. J. Chem.* **2009**, *25*, 329-334; (j) Suneel, K. K.; Vamsi, K. A.; Tatendra, R. K.; Omprakash, G., Synthesis and characterization of some novel Pyrimidines via aldol condensation. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 234-252; (k) Tripathi, R. P.; Bisht, S. S.; Pandey, V. P.; Pandey, S. K.; Singh, S.; Sinha, S. K.; Chaturvedi, V., Search for antimycobacterial activities in hybrid molecules with benzopyran skeleton. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1515-1522.
135. Kalena, G. P.; Jain, A.; Banerji, A., Amberlyst 15 catalyzed prenylation of phenols: one-step synthesis of benzopyrans. *Molecules* **1997**, *2*, 100-105.
136. (a) Bigi, F.; Carloni, S.; Maggi, R.; Muchetti, C.; Rastelli, M.; Sartori, G., Reaction between phenols and isoprene under zeolite catalysis. Highly selective synthesis of chromans and 2-isopentenylphenols. *Synthesis* **1998**, 301-304; (b) Cichewicz, R. H.; Kenyon, V. A.; Whitman, S.; Morales, N. M.; Arguello, J. F.; Holman, T. R.; Crews, P., Redox Inactivation of Human 15-Lipoxygenase by Marine-Derived Meroditerpenes and Synthetic Chromanes: Archetypes for a Unique Class of Selective and Recyclable Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14910-14920; (c) Rao, M. S.; Kotesch, J.; Narukulla, R.; Duddeck, H., Synthesis and spectroscopic characterization of some chromanochalcones and their dihydro derivatives. *ARKIVOC* **2004**, 96-102; (d) Kanthasamy, A. G.; Kraus, G. A.; Anantharam, V. Design, synthesis and functional characterization of rottlerin analogs. US20110112182A1, 2011; (e) Kraus, G. A.; Mengwasser, J.; Maury, W.; Oh, C., Synthesis of chroman aldehydes that inhibit HIV. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1399-1401.
137. Dewhirst, K. C.; Rust, F. F., The aluminum phenoxide-catalyzed reaction of phenol with dienes. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 798-802.
138. Butov, S. A.; Kozlikovskii, Y. B.; Koshchii, V. A., Phenol-isoprene interaction in the presence of aluminum phenolate. *Ukr. Khim. Zh.* **1992**, *58*, 1124-1127.
139. Svishchuk, A. A.; Vysotskaya, N. N., Synthesis of 6-hydroxychroman derivatives. *Ukr. Khim. Zh.* **1975**, *41*, 506-509.
140. Narender, T.; Reddy, K. P.; Shweta, BF₃-Et₂O-Mediated one-pot synthesis of acetylchromans from polyhydroxyacetophenones and isoprene/allyl alcohol. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 384-394.
141. Bolzoni, L.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Sartori, G., Selectivity in reactions between metal phenolates and isoprene; simple synthesis of 2,2-dimethylchromans. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 727-728.
142. (a) Nishiyama, T.; Sugimoto, T.; Andoh, Y., Antioxidant activity of phenols in intramolecularly cooperating stabilizing systems. *Polym. Degrad. Stab.* **2001**, *74*, 189-193; (b) Eliassen, L. T.; Berge, G.; Sveinbjornsson, B.; Svendsen, J. S.; Rekdal, O. Peptides for the inhibition of tumor

- growth. US20080019993A1, 2008; (c) Yamamoto, Y.; Itonaga, K., Synthesis of Chromans via [3 + 3] Cyclocoupling of Phenols with Allylic Alcohols Using a Mo/o-Chloranil Catalyst System. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 717-720.
143. Ramage, R.; Green, J.; Blake, A. J., An acid labile arginine derivative for peptide synthesis: NG-2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl-L-arginine. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6353-6370.
 144. (a) Youn, S. W.; Eom, J. I., Ag(I)-catalyzed sequential C-C and C-O bond formations between phenols and dienes with atom economy. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6705-6707; (b) Dang, T. T.; Boeck, F.; Hintermann, L., Hidden Bronsted Acid Catalysis: Pathways of Accidental or Deliberate Generation of Triflic Acid from Metal Triflates. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353-9361.
 145. Adrio, L. A.; Hii, K. K., A recyclable copper(II) catalyst for the annulation of phenols with 1,3-dienes. *Chem. Commun.* **2008**, 2325-2327.
 146. De, F. V.; De, R. A.; Funicello, M.; Panunzi, A.; Saporito, A., Regiospecific alkenylation of phenols by isoprene promoted by platinum(II) and palladium(II) complexes. *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, *115*, 13-15.
 147. Kihara, N.; Tashiro, M., The reactions promoted by organometallic compounds. Part 2. The C-alkylation of methylphenols with isoprene in the presence of rhodium(I) complex and triphenylphosphine. *Chem. Express* **1990**, *5*, 461-464.
 148. Nieto-Oberhuber, C.; Munoz, M. P.; Lopez, S.; Jimenez-Nunez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gomez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M., Gold(I)-catalyzed cyclizations of 1,6-enynes: alkoxycyclizations and exo/endo skeletal rearrangements. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693.
 149. Wu, J. Y.; Stanzl, B. N.; Ritter, T., A Strategy for the Synthesis of Well-Defined Iron Catalysts and Application to Regioselective Diene Hydrosilylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13214-13216.
 150. Porcel, S.; Echavarren, A. M., Intramolecular carbostannylation of alkynes catalyzed by silver(I) species. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2672-2676.
 151. Castel, C.; Fernandez, X.; Filippi, J.-J.; Brun, J.-P., Antique perfumery in the Mediterranean area. *Actual. Chim.* **2012**, *359*, 42-49.
 152. Kraft, P.; Bajgrowicz, J. A.; Denis, C.; Frater, G., Odds and trends: recent developments in the chemistry of odorants. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2980-3010.
 153. Buck, L.; Axel, R., A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* **1991**, *65*, 175-187.
 154. (a) Meierhenrich, U. J.; Golebiowski, J.; Fernandez, X.; Cabrol-Bass, D., From a molecule towards an odour: The molecular basis of the first olfactory steps. *Actual. Chim.* **2005**, *289*, 29-40; (b) Meierhenrich, U. J.; Golebiowski, J.; Fernandez, X.; Cabrol-Bass, D., The molecular basis of olfactory chemoreception. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6410-6412.
 155. (a) Polak, E. H., Multiple profile-multiple receptor site model for vertebrate olfaction. *J. Theor. Biol.* **1973**, *40*, 469-484; (b) Malnic, B.; Hirono, J.; Sato, T.; Buck, L. B., Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* **1999**, *96*, 713-723.
 156. Wilson, D. A.; Stevenson, R. J., The fundamental role of memory in olfactory perception. *Trends Neurosci.* **2003**, *26*, 243-247.
 157. Beereboon, J. J.; Cameron, D. P.; Stephens, C. R. 1,5-Benzoxepin and benzodioxepin-3-ones as food flavoring agents. US3517031A, 1970.
 158. Josephson, D. B., Seafood [volatile compounds]. *Food Sci. Technol.* **1991**, *44*, 179-202.
 159. Broekhof, N. L. J. M.; Witteveen, J. G.; Van, d. W. A. J. A., Characteristic odoriferous compounds of brown algae. Syntheses of possible oxidation products of (6Z,9Z,12Z,15Z)-1,6,9,12,15-heneicosapentaene and (6Z,9Z,12Z,15Z,18Z)-1,6,9,12,15,18-heneicosahexaene. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 436-442.
 160. Kawasaki, K. Flavor compositions and dentifrices containing them. JP2004018431A, 2004.
 161. (a) Moore, R. E.; Pettus, J. A., Jr.; Mistysyn, J., Odoriferous C11 hydrocarbons from Hawaiian Dictyopteris. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2201-2207; (b) Moore, R. E., Volatile compounds from marine algae. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 40-47; (c) Boland, W.; Schroer, N.; Sieler, C.; Feigel, M., Stereospecific syntheses and spectroscopic properties of isomeric 2,4,6,8-undecatetraenes. New hydrocarbons from the marine brown alga *Giffordia mitchellae*. Part IV. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1025-1040; (d) Wirth, D.; Fischer-Lui, I.; Boland, W.; Icheln, D.; Runge, T.; Koenig, W. A.; Phillips, J.; Clayton, M., Unusual and novel C11H16 hydrocarbons from the Southern

- Australian brown alga *Dictyopteris acrostichoides* (Phaeophyceae). *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 734-744.
162. Higa, T.; Okuda, R. K.; Severns, R. M.; Scheuer, P. J.; He, C. H.; Xu, C.; Clardy, J., Unprecedented constituents of a new species of acorn worm. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1063-1070.
 163. Hall, J. B. Heterocyclic nitrogen compounds as flavors and fragrances. DE2043585A, 1972.
 164. Oertling, H. 4-Alkyl substituted pyridines as odorous substances with marine odor accent. EP2100589A1, 2009.
 165. (a) Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J.; Ferraro, C. Process for preparation of benzodioxinylmethylsulfamides and related compounds via reaction of protected sulfamides with triflates. WO2009089210A1, 2009; (b) Zhou, Q.-Y.; Li, J.-D.; Huang, Q. Carboxamide derivatives as prokineticin receptor antagonists and their preparation and use in the treatment of diseases. WO2010077976A2, 2010; (c) Amaudrut, J.; Boubia, B.; Van, D. M. J. P.; Guillier, F.; Poupardin, O. O. Preparation of indolyl benzoic acid derivatives as NURR-1 activators, especially selective agonists of NURR-1/RXR α and NURR-1/RXR γ heterodimers, for the treatment of Parkinson's disease. FR2950053A1, 2011; (d) Heiser, U.; Ramsbeck, D.; Hoffmann, T.; Boehme, L. Preparation of benzimidazole compounds as therapeutic glutaminyl cyclase inhibitors. WO2011131748A2, 2011.
 166. Beereboom, J. J.; Cameron, D. P.; Stephens, C. R. Favoring foods with benzoxepin-3-ones and benzodioxepin-3-ones. US3647479A, 1972.
 167. Berreboom, J. J.; Cameron, D. P.; Stephens, C. R., Jr. Benzoxepin-3-ones and benzodioxepin-3-ones as perfume odorants. US3799892A, 1974.
 168. Kraft, P.; Eichenberger, W., Conception, characterization and correlation of new marine odorants. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3735-3743.
 169. (a) Rooney, C. S.; Stuart, R. S.; Wasson, B. K.; Williams, H. W. R., 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepins. Novel class of β -adrenergic stimulants. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2279-2292; (b) Sanchez, I.; Pujol, M. D.; Guillaumet, G.; Massingham, R.; Monteil, A., Synthesis of dioxygenated systems. Preparation of homologs of 1,4-benzodioxin as calcium antagonists. *Sci. Pharm.* **2001**, *69*, 11-19.
 170. (a) Drevermann, B.; Lingham, A.; Huegel, H.; Marriott, P., Microwave assisted synthesis of the fragrant compound Calone 1951. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 39-41; (b) Drevermann, B.; Lingham, A. R.; Hugel, H. M.; Marriott, P. J., Synthesis of benzodioxepinone analogues via a novel synthetic route with qualitative olfactory evaluation. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1006-1027.
 171. Kraft, P. Preparation of 1,2-substituted 2,3-dihydro-1H-5,9-dioxacyclohepta[f]inden-7-ones and 7-substituted benzo[b][1,4]dioxepin-3-ones for perfumes. EP1136481A1, 2001.
 172. Kraft, P.; Schaer, M. 2H-Benzo[b][1,4]dioxepin-3(4H)-one derivative and its use as fragrance. WO2010121981A1, 2010.
 173. Kraft, P.; Popaj, K.; Muller, P.; Schar, M., 'Vanilla oceanics': synthesis and olfactory properties of (1'E)-7-(prop-1'-enyl)-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3(4H)-ones and homologues. *Synthesis* **2010**, 3029-3036.
 174. (a) Misiti, D.; De, M. F.; Rosnati, V.; Bovet, D., Benzodioxane series. XXIV. Synthesis and pharmacological properties of some 2-(1-aminoethyl)-1,4-benzodioxans. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 1285-1293; (b) Misiti, D.; Demarchi, F.; Rosnati, V.; Bovet, D., Researches in the series of 1,4-benzodioxane. XXIV. Synthesis and pharmacological properties of some 2-(1-aminoethyl)-1,4-benzodioxanes. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *91*, 1285-1293; (c) Rosnati, V.; DeMarchi, F.; Misiti, D., Benzodioxans. XXII. Isopropanolamine derivatives of 1,4-benzodioxan. *Gazz. Chim. Ital.* **1962**, *92*, 1025-1039; (d) Rosnati, V.; Marchi, F. D., Chemical and spectroscopic properties of 2-formyl-1,4-benzodioxane and 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 289-298.
 175. Susarte, R. M.; De, M. N. J.; Alajarin, C. M.; Akira, A. Preparation of 3,4-dihydro-(2H)-1,5-benzodioxepin-3-ones from catechols and 1,3-dihaloacetones. EP1405851A1, 2004.
 176. Lin, X.; Chen, Z.; Chen, W.; Xu, Z. A process for preparing 7-methyl-2H-1,5-benzodioxepin-3(4H)-one via heterocyclization of 4-methylcatechol and 1,3-dichloroacetone. CN101429188A, 2009.

177. Brocke, C. Preparation of 7-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2H-1,5-benzodioxepin-3(4H)-one as a cosmetic odorant. DE102007055124A1, 2009.
178. Dallacker, F.; Coerver, W., Derivatives of 1,3-benzodioxoles. 50. Preparation of 6,7-dihydroxychromans fused to cyclic diethers. *Z. Naturforsch., B* **1983**, 38B, 1243-1248.
179. Jamrozik, J.; Schab, S.; Nagraba, K., Synthesis and conformation of some tetraoxaspiranes. *Monatsh. Chem.* **1994**, 125, 451-456.
180. Yoshii, F.; Nakamura, T.; Hirono, S.; Shimizu, Y.; Hoshi, T.; Ando, M.; Hagiwara, H., Conformational analysis and selection of odor-active conformers: synthesis of molecules designed for the lily-of-the-valley(muguet)-type odor. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 2051-2063.
181. Kozlov, N. G.; Basalaeva, L. I.; Vyglazov, O. G.; Chuiko, V. A., Synthesis of calone derivatives. *Chem. Nat. Compd.* **2011**, 47, 391-394.
182. Drevermann, B.; Lingham, A. R.; Hugel, H. M.; Marriott, P. J., Synthesis and qualitative olfactory evaluation of benzodioxepine analogues. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 854-863.
183. Gaudin, J.-M.; Nikolaenko, O.; de, S. L. J.-Y.; Winter, B.; Blanc, P.-A., Structure - activity relationship in the domain of odorants having marine notes. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 1245-1265.
184. Kubota, B.; Isemura, T., 1,2-Benzene(pentanon-3-ylene). *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1931**, 6, 103-106.
185. (a) Gaudin, J.-M.; Blanc, P.-A. Use of 7-propyl-benzodioxepin-3-one in perfumery. EP902024A1, 1999; (b) Kraft, P.; Popaj, K. Preparation of 2H-1,5-benzodioxepin-3(4H)-one derivatives for use in fine and functional fragrances. WO2011098472A1, 2011.
186. Mattalia, J.-M.; Marchi-Delapierre, C.; Hazimeh, H.; Chanon, M., The reductive decyanation reaction: chemical methods and synthetic applications. *ARKIVOC* **2006**, 90-118.
187. Vickery, E. H.; Pahler, L. F.; Eisenbraun, E. J., Selective O-demethylation of catechol ethers. Comparison of boron tribromide and iodotrimethylsilane. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4444-6.
188. Gonzenbach, H. U.; Ochsner, P. A. Substituted tetralins and indans, and their use as perfuming and/or flavoring agents. EP24306A2, 1981.
189. Zhang, Z.; Xu, B.; Su, J.; Shen, L.; Xie, Y.; Tian, H., Color-Tunable Solid-State Emission of 2,2'-Biindenyl-Based Fluorophores. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 11654-11657, S11654/1-S11654/23.

Résumé - Abstract

L'utilisation de méthodologies de synthèse toujours plus performantes et respectueuses de l'environnement est un axe de recherche majeur de la chimie moderne. L'apport de la catalyse, avec l'utilisation de superacides de Lewis, a permis d'améliorer de nombreux processus synthétiques. Nous avons pu développer dans ce manuscrit des réactions de cycloisomérisation de type réaction de Friedel-Crafts qui donnent accès à un ensemble de structures polycycliques intéressantes avec de bons rendements et sélectivités. L'utilisation d'une quantité catalytique, entre 1 et 10 mol% de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, permet l'activation d'oléfines et d'allènes non activés ainsi que de systèmes 1,3-diéniques. Ce type de méthodologie, à économie d'atomes maximale, a permis de limiter la formation de sous-produits, le catalyseur pouvant être recyclé et réutilisé sans perte d'activité. Des approches intra- et intermoléculaires, des réactions cascades et tandems ainsi qu'une étude mécanistique ont été effectuées afin de mieux comprendre la réactivité et ses limitations, et ainsi atteindre une plus large gamme de structures.

Les méthodologies développées ont été appliquées au domaine des arômes et parfums pour la synthèse d'analogues de la Calone 1951[®], de chromanes, d'indanes et de tétralines fonctionnalisés, posant les bases de travaux futurs pour une meilleure compréhension des relations structures-odeurs.

Mots clefs : Friedel-Crafts, cyclisation, catalyse, triflate de bismuth, oléfine non activée, allène, diène-1,3, Calone 1951, chromane, indane, tétraline, benzosubérane

Efficient and ecofriendly synthetic methodologies have always constituted an important area of research in modern organic chemistry. Lewis superacid catalysis has contributed in the improvement of many synthetic processes. We have developed some cycloisomerization reactions including Friedel-Crafts type reaction, giving access to a set of interesting polycyclic structures with good yields and selectivities. The use of a catalytic amount of $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (1 to 10 mol%), has allowed the activation of olefins, non-activated allenes and of 1,3-dienic systems. This atom economy methodology can prevent the formation of by-products and the catalyst can be recycled without loss of activity. Intra- and intermolecular approaches, tandem and cascades reactions, as well as mechanistic studies were conducted to enable a better understanding of the reactivity and its limitations to reach a wider range of structures.

The developed methodologies were applied to the field of flavors and fragrances in the synthesis of Calone 1951[®] analogues, and for the preparation of chromans, indanes and tetralins type functionalized structures, for a better understanding of the structure/odor relationship.

Key words : Friedel-Crafts, cyclization, catalysis, bismuth triflate, unactivated olefine, allene, 1,3-diene, Calone 1951, chromane, indane, tetraline, benzosuberane